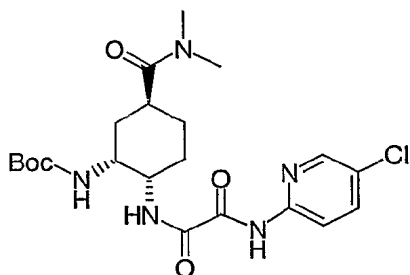


オキソ酢酸 メチル エステル (162 g) を得た。このエステル (160 g) のテトラヒドロフラン (1800 ml) 溶液に水 (450 ml) 及び水酸化リチウム (18.2 g) を加えた。室温で2時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にヘキサン (3000 ml) を加えて3時間攪拌した。固体を濾取、乾燥し、得られた固体 (190 g) にアセトニトリル (1000 ml) を加え、1時間攪拌し、生じた固体を濾取し、ジエチルエーテル (500 ml) で洗浄後、乾燥し、標題化合物 (158 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.92 (1H, dd,  $J=9.1, 2.7$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J=9.1, 0.5$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J=2.7, 0.5$  Hz), 10.19 (1H, s).

[参考例434] (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソアセチル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

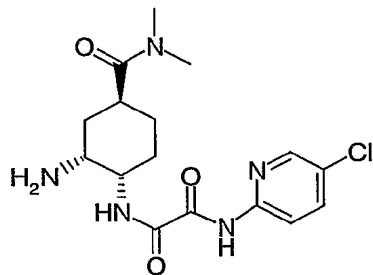


参考例91と同様の方法で、参考例144で得た化合物と参考例433で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.55 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.60-2.15 (5H, m), 2.56-2.74 (1H, br), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.90-4.01 (1H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 4.70-4.85 (0.7H, br), 5.70-6.00 (0.3H, br), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.75-8.00 (1H, br), 8.16 (1H, br d,  $J$

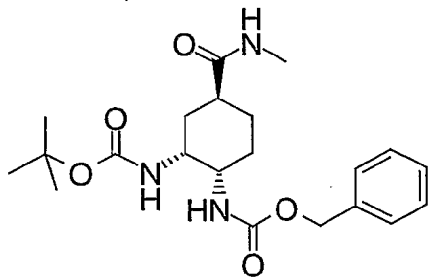
$= 8.8 \text{ Hz}$ ),  $8.30$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ),  $9.73$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{s}$ ).  
 MS (ESI)  $m/z$ :  $468$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^{+}$ .

[参考例 435]  $\text{N}^1 - \{ (1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{S}) - 2 - \text{アミノ} - 4 - [(\text{ジメチルアミノ}) \text{カルボニル}] \text{シクロヘキシル} \} - \text{N}^2 - (5 - \text{クロロピリジン} - 2 - \text{イル}) \text{エタンジアミド 塩酸塩}$



参考例 69 と同様の方法で、参考例 434 で得た化合物から標題化合物を得た。  
 $^1\text{H} - \text{NMR}$  ( $\text{DMSO} - d_6$ )  $\delta$ :  $1.38 - 1.51$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $1.65 - 1.85$  ( $3\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $1.92 - 2.09$  ( $2\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $2.80$  ( $3\text{H}$ ,  $\text{s}$ ),  $3.06$  ( $3\text{H}$ ,  $\text{s}$ ),  $3.20 - 3.32$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $3.55 - 4.40$  ( $2\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $8.02$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{dd}$ ,  $J = 9.1, 2.5 \text{ Hz}$ ),  $8.07$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ ),  $8.15 - 8.40$  ( $3\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $8.45$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ ),  $8.96$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ),  $10.33$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{s}$ ).

[参考例 436]  $(1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{S}) - 2 - [(\text{tert} - \text{ブトキシカルボニル}) \text{アミノ}] - 4 - [(\text{メチルアミノ}) \text{カルボニル}] \text{シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル}$

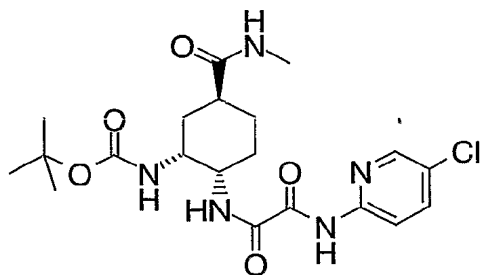


参考例 1 4 3 に記載された方法と同様にして、参考例 1 4 2 で得た化合物およびメチルアミン塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 3 9 (9H, s), 1. 4 0–1. 6 1 (4H, m), 1. 6 3–1. 7 3 (1H, m), 1. 7 5–1. 8 5 (1H, m), 2. 2 3–2. 4 8 (1H, m), 2. 5 3 (3H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3. 4 8 (1H, br. s), 3. 8 0–3. 9 1 (1H, m), 5. 0 1 (1H, 1/2 ABq,  $J=12.1\text{ Hz}$ ), 5. 0 3 (1H, 1/2 ABq,  $J=12.1\text{ Hz}$ ), 6. 2 8–6. 4 0 (1H, m), 6. 8 2–6. 9 8 (1H, m), 7. 2 5–7. 4 0 (5H, m), 7. 5 0–7. 6 0 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 406 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 4 3 7] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–5–[(メチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



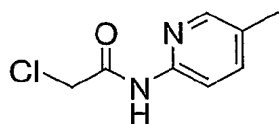
参考例 1 4 4 に記載された方法と同様にして、参考例 4 3 6 で得た化合物を脱保護後、得られたアミンを参考例 9 1 に記載された方法と同様にして、参考例 4 3 3 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 3 5–1. 7 5 (3H, m), 1. 3 9 (9H, s), 1. 7 5–1. 8 6 (2H, m), 1. 8 7–1. 9 5 (1H, m), 2. 3 0–2. 4 0 (1H, m), 2. 5 5 (3H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3. 7 9–3. 9 0 (2H, m), 6. 7 3–6. 9 0 (1H, m), 7. 5 8–7. 7 0 (1H, m), 8. 0 0–8. 1 3 (2H, m), 8. 4 6 (1H,

dd,  $J=2.2, 1.0\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 10.26 (1H, s).

MS (ESI: negative)  $m/z$ : 452 [ $(M-H)^-$ ,  $Cl^{35}$ ], 454 [ $(M-H)^-$ ,  $Cl^{37}$ ].

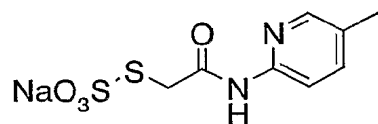
[参考例 438] 2-クロロ-N-(5-メチルピリジン-2-イル) アセトアミド 塩酸塩



参考例 425 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-ピコリンより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.30 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.83 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 11.40 (1H, s).

[参考例 439] S-{2-[ (5-メチルピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



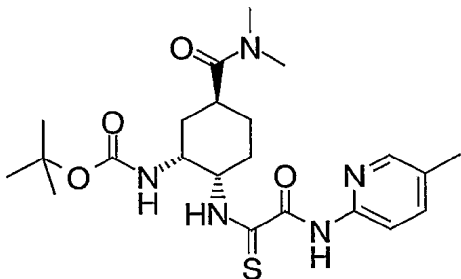
参考例 353 に記載された方法と同様にして、参考例 438 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 3.74 (2H, s), 7.59 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, s), 10.26 (1H, s).

[参考例 440] (1R, 2S, 5S) -5-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2-( {2-[ (5-メチルピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエタ



ンチオイル} アミノ) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

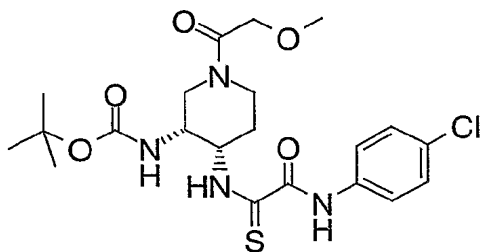


参考例 4 2 7 に記載された方法と同様にして、参考例 1 4 4 で得た化合物と参考例 4 3 9 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.60–2.10 (5H, m), 2.15–2.35 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.60–2.80 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.30–4.45 (2H, m), 4.65–4.85 (1H, m), 7.54 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, br. d), 8.18 (1H, s), 9.70–9.90 (1H, m), 10.48 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 464 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 4 4 1] (3R, 4S)–4–{[2–(4–クロロアニリノ)–2–オキシエタンチオイル} アミノ}–1–(2–メトキシアセチル) ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



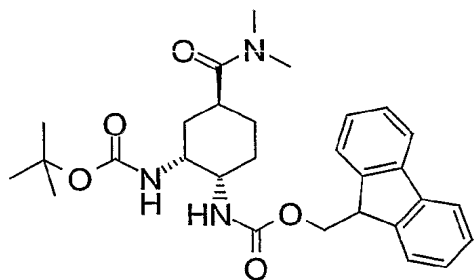
参考例 2 2 0 で得た化合物を参考例 2 1 4 に記載された方法と同様にして、接触還元により脱保護し、得られたアミンを参考例 4 2 7 に記載された方法と同様

にして、参考例 3 5 1 で得た化合物と縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 4 6 (9H, s), 1. 5 9–1. 8 4 (1 H, m), 2. 1 0–2. 3 3 (1H, m), 2. 6 8–2. 8 1 (0. 7H, m), 2. 9 4–2. 0 4 (0. 3H, m), 3. 1 5–3. 4 0 (1H, m), 3. 4 4 (3H, s), 3. 9 1–4. 3 2 (4H, m), 4. 4 5–4. 5 8 (1H, m), 4. 6 0–4. 7 7 (1H, m), 5. 1 5–5. 3 0 (0. 3 H, br), 5. 8 4–5. 9 4 (0. 7H, m), 7. 3 2 (2H, d,  $J=8. 6\text{ Hz}$ ), 7. 6 1 (2H, d,  $J=8. 6\text{ Hz}$ ), 10. 1 2 (1H, s), 10. 1 9–10. 3 3 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 485 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{35}$ ], 487 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{37}$ ].

[参考例 4 4 2] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]–4–[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチル エステル



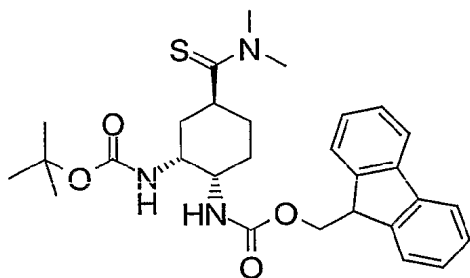
参考例 1 4 4 で得た化合物 (8 5 6 mg) をアセトン (1 0 m l) に溶かし、ペンタフルオロフェニルカルバミン酸 9-フルオレニルメチル エステル (1. 3 4 g)、炭酸水素ナトリウム (3 0 2 mg) を加え室温で 2. 5 時間攪拌した。さらにペンタフルオロフェニルカルバミン酸 9-フルオレニルメチル エステル (6 0 9 mg)、炭酸水素ナトリウム (1 5 1 mg) を追加し、3 0 分加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (S I-4 0 B、塩化メチレン:メタノール=9 3 : 7)

で精製し、標題化合物（1.47 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.30–2.05 (6H, m), 2.63 (1H, br. s), 2.94 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.69 (1H, br. s), 4.15 (1H, br. s), 4.21 (1H, br. s), 4.37 (2H, br. s), 4.73 (1H, br. s), 5.41 (1H, br. s), 7.29 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 508 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例443] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–[(ジメチルアミノ)カルボチオイル]シクロヘキシルカルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチル エステル

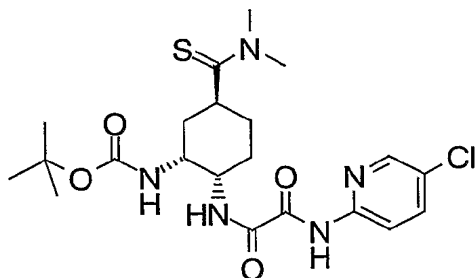


参考例442で得た化合物（1.26 g）をトルエン（50 ml）に溶かし、ローソン試薬（1.00 g）を加え、60°Cで1時間攪拌した。不溶物をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をエタノール（50 ml）に溶かし、ジ-tert-ブチルジカルボネート（541 mg）、炭酸水素ナトリウム（208 mg）を加えた。室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1→塩化メチレン：メタノール=9：1）で精製した。白色固体として標題化合物（609 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 1.43–2.10 (6

H, m), 2.92 (1H, br. s), 3.31 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.74 (1H, br. s), 4.09–4.19 (2H, m), 4.38 (2H, br. s), 4.75 (1H, br), 5.29 (1H, br. s), 7.29 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, br. s), 7.75 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

[参考例444] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–5–[(ジメチルアミノ)カルボチオイル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

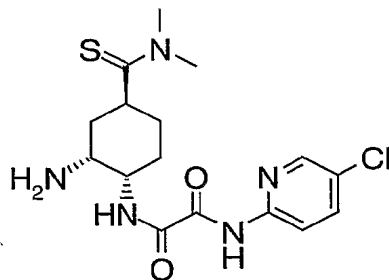


参考例443で得た化合物(1.11g)をN,N–ジメチルホルムアミド(30ml)に溶かし、ピペラジン(3.0ml)を加えて室温で15分攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル、水を加えて分液した。水層から酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。この残渣を参考例91に記載された方法と同様にして、参考例433で得た化合物と縮合し、標題化合物(629mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.48–2.23 (6H, m), 2.98 (1H, br. s), 3.36 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.98–4.04 (1H, m), 4.22–4.25 (1H, m), 4.75 (1H, br. s), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, br. s), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.73 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 484  $[(M+H)^+, C_{13}H_{15}N_2O_2]$ , 486  $[(M+H)^+, C_{13}H_{15}N_2O_2]$ .

[参考例 445]  $N^1$ -{(1*S*, 2*R*, 4*S*)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボチオイル]シクロヘキシル}- $N^2$ -(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 二塩酸塩

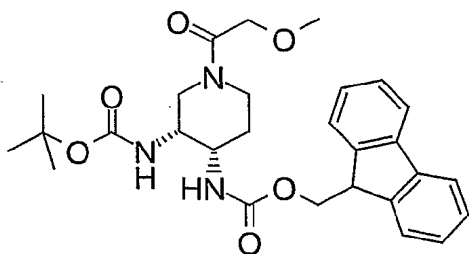


参考例 69 に記載された方法と同様にして、参考例 444 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.66–2.11 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, br. s), 3.75 (1H, br. s), 3.88 (1H, br. s), 8.03–8.09 (2H, m), 8.21 (3H, br. s), 8.48 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 9.06 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 10.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 384  $[(M+H)^+, C_{13}H_{15}N_2O_2]$ , 386  $[(M+H)^+, C_{13}H_{15}N_2O_2]$ .

[参考例 446] (3*R*, 4*S*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸 9*H*-フルオレン-9-イルメチル エステル

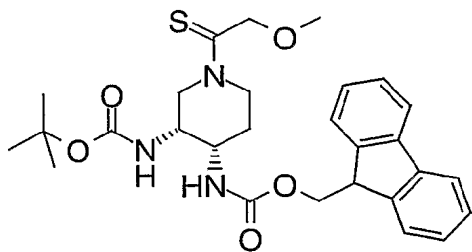


参考例 220 で得た化合物を参考例 214 に記載された方法と同様にして、接触還元により脱保護し、得られたアミンを参考例 442 に記載された方法と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.55–1.80 (1H, m), 1.92–2.20 (1H, m), 2.70–3.35 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.77–4.90 (10H, m), 5.29–5.45 (0.6H, br), 5.75–5.90 (0.4H, br), 7.26–7.34 (2H, m), 7.39 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.55–7.65 (2H, m), 7.76 (2H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 510 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 447] (3R, 4S)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–1–(2-メトキシエタンチオイル)ピペリジン–4-イルカルバミン酸 9H-フルオレン–9-イルメチル エステル



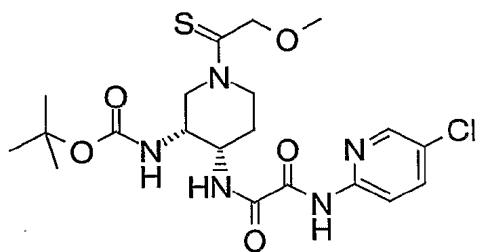
参考例 443 に記載された方法と同様にして、参考例 446 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.50–1.80 (1

H, m), 2.07–2.23 (1H, m), 3.04–3.18 (0.5H, m), 3.25–3.37 (0.5H, m), 3.44 (1.5H, s), 3.47 (1.5H, s), 3.88–4.75 (9H, m), 5.00–5.70 (2H, br), 5.98–6.23 (1H, br), 7.26–7.29 (2H, m), 7.39 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.55–7.68 (2H, m), 7.77 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 526 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【参考例448】 (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル} アミノ)–1–(2–メトキシエタンチオイル) ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

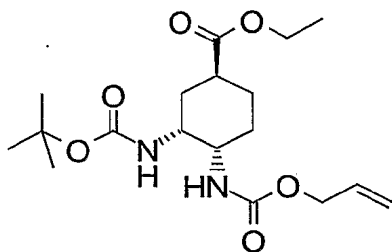


参考例444に記載された方法と同様にして、参考例447で得た化合物をジエチルアミンで処理して脱保護後、参考例433で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.73–1.88 (1H, m), 2.07–2.22 (1H, m), 3.05–3.15 (1H, m), 3.27–3.42 (1H, m), 3.45 (1H, s), 3.48 (2H, s), 4.10–4.54 (5H, m), 5.12–5.21 (0.3H, br), 5.48–5.56 (0.7H, br), 5.61–5.74 (1H, br), 7.70 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.42–8.60 (1H, br), 9.72 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 486  $[(M+H)^+, C_{13}^{35}]$ , 488  $[(M+H)^+, C_{13}^{37}]$ .

[参考例449] (1S, 3R, 4S) - 4 - { [(アリルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例141で得た化合物(10.0g)のテトラヒドロフラン(40ml)、エタノール(40ml)混合溶液に10%パラジウム炭素触媒(10.2g)を加え、水素雰囲気下、室温で63時間攪拌した。触媒をセライトでろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた無色油状物をテトラヒドロフラン(25ml)に溶かし、ピリジン(2.3ml)を室温で加えた後に、0°Cでクロロギ酸アリル(2.70ml)を滴下し、20分間攪拌した。反応液に氷、酢酸エチルを加え5分間攪拌後、10%クエン酸水溶液を加え酸性とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=40:1)で精製し、標題化合物(6.03g)を得た。

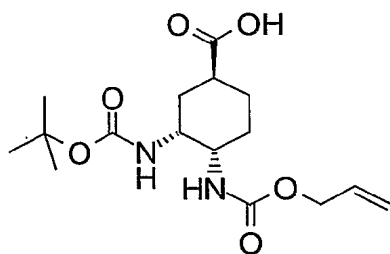
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.1$ Hz), 1.31-1.40 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.65 (1H, m), 1.72-1.86 (1H, m), 1.89-2.10 (3H, m), 2.25-2.50 (1H, br), 3.63-3.72 (1H, m), 4.03-4.15 (1H, br), 4.13 (2H, q,  $J=7.1$ Hz), 4.49-



4. 59 (2H, m), 4. 60–4. 75 (1H, m), 5. 20 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 5. 22–5. 32 (1H, br), 5. 29 (1H, dd,  $J=17.1, 1.7\text{ Hz}$ ), 5. 85–5. 97 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 371 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例450] (1S, 3R, 4S)–4–{[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸

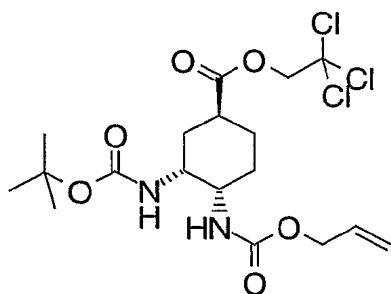


参考例142に記載された方法と同様にして、参考例449で得た化合物より標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 35–2. 15 (6H, br), 1. 45 (9H, s), 2. 35–2. 65 (1H, br), 3. 65–3. 75 (1H, m), 4. 00–4. 15 (1H, br), 4. 48–4. 63 (2H, m), 4. 63–4. 80 (1H, br), 5. 03–5. 33 (1H, br), 5. 21 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 5. 29 (1H, dd,  $J=17.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 5. 86–5. 97 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 343 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例451] (1S, 3R, 4S)–4–{[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル エステル



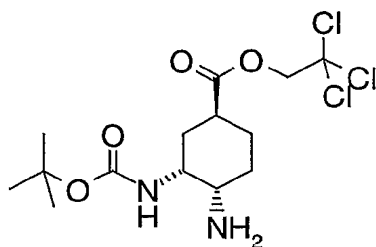
参考例 450 で得た化合物 (5.93 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (4.99 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.81 g)、2, 2, 2-トリクロロエタノール (4.15 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (4.15 g) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル、水を加えた。酢酸エチルで水層から抽出し、合わせた有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 40:1) で精製し、標題化合物 (8.88 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.55–1.73 (1H, m), 1.77–2.22 (4H, m), 2.50–2.65 (1H, br), 3.66–3.75 (1H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.50–4.60 (2H, m), 4.60–4.80 (1H, br), 4.71 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 4.77 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 5.18–5.34 (1H, br), 5.20 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 5.30 (1H, dd,  $J=17.4, 1.0\text{ Hz}$ ), 5.86–5.97 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 473 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $3 \times \text{Cl}^{35}$ ], 475 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $2 \times \text{Cl}^{35}, \text{Cl}^{37}$ ], 477 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}, 2 \times \text{Cl}^{37}$ ].

[参考例 452] (1S, 3R, 4S)-4-アミノ-3-[(tert-ブト

キシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 2, 2, 2-トリクロロ  
エチル エステル

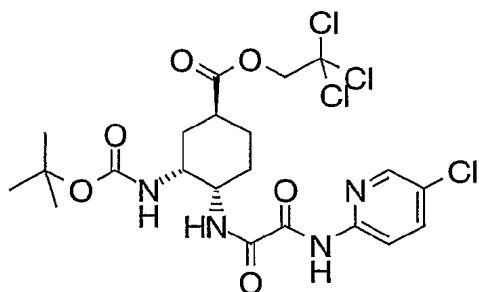


参考例 451 で得た化合物 (8.83 g) のテトラヒドロフラン (35 ml) 溶液にジエチルアミン (20 ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (719 mg) を加え、アルゴン下室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に、10% クエン酸水溶液 (250 ml) を加え酸性とし、ジエチルエーテルを加えた。水層をジエチルエーテルで洗浄後、炭酸ナトリウムを加え塩基性にして、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物 (4.35 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20–1.50 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.58–1.69 (1H, m), 1.70–1.81 (2H, m), 1.98–2.07 (1H, m), 2.22–2.31 (1H, m), 2.55–2.66 (1H, m), 2.97–3.04 (1H, m), 3.79–3.93 (1H, br), 4.70 (1H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 4.75–4.85 (1H, br), 4.78 (1H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 389 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $3 \times \text{Cl}^{35}$ ], 391 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $2 \times \text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ], 393 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $2 \times \text{Cl}^{37}$ ].

[参考例 453] (1S, 3R, 4S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル エステル

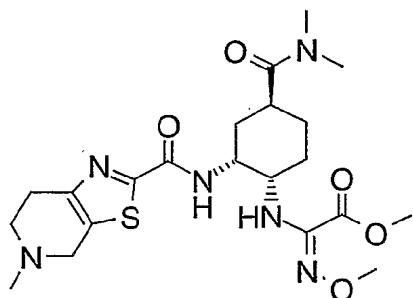


参考例 9 1 に記載された方法と同様にして、参考例 4 5 2 で得た化合物と参考例 4 3 3 で得た化合物を縮合し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 46 (9H, s), 1. 50–1. 63 (1 H, m), 1. 65–1. 79 (2H, m), 1. 87–2. 08 (2H, m), 2. 10–2. 22 (2H, m), 2. 50–2. 70 (1H, br), 3. 94–4. 02 (1H, m), 4. 17–4. 30 (1H, br), 4. 73 (1 H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 4. 78 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 7. 70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ ), 7. 90–8. 07 (1H, br), 8. 18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8. 31 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 9. 72 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 571 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $3 \times \text{Cl}^{35}$ ], 573 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $2 \times \text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ], 575 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $2 \times \text{Cl}^{37}$ ].

[参考例 4 5 4] 2-[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-2-(メトキシイミノ)酢酸 メチル エステル

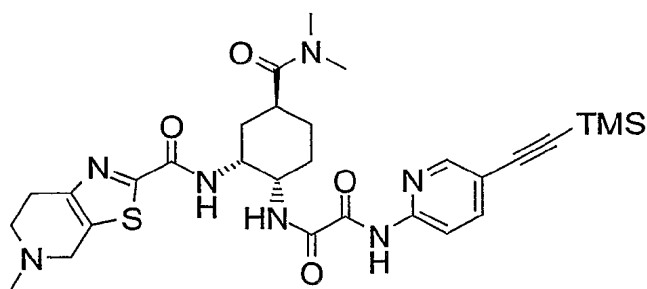


参考例 144 で得た化合物 (435 mg) 及び 2-(メトキシイミノ)-2-(メチルスルホニル) 酢酸 メチル エステル (WO 99/67209) (233 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、この溶液にトリエチルアミン (332  $\mu$ l) を加えて 70°C で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=91:9) で精製し標題化合物 (111 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42–2.10 (6H, m), 2.52 (3H, s), 2.70–3.10 (11H, m), 3.71 (2H, br. s), 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.22–4.35 (1H, m), 4.55–4.65 (1H, m), 5.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.25–7.30 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 481 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 455]  $\text{N}^1$ -(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)- $\text{N}^2$ -{5-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-2-イル}エタンジアミド



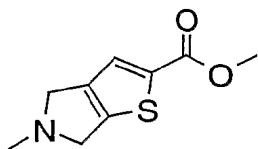
実施例 204 で得た化合物 (658 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml)、トリエチルアミン (20 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (87 mg)、トリメチルシリルアセチレン (4

71  $\mu$ l)、酢酸パラジウム(50 mg)を加え、アルゴン雰囲気下、14時間80°Cで攪拌した。反応液をセライトろ過し、塩化メチレンでよく洗浄した。ろ液に水を加えて分液し、有機層を活性炭(約3 g)で脱色し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=93:7)により精製し、標題化合物(360 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.25 (9H, s), 1.66–2.13 (6H, m), 2.52 (3H, s), 2.78–2.96 (8H, m), 3.05 (3H, s), 3.70 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 4.08–4.15 (1H, m), 4.66–4.69 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 9.74 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 610 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例456] 5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-2-カルボン酸 メチル エステル



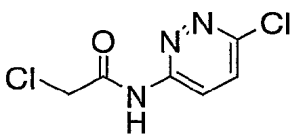
4,5-ビス(クロロメチル)-2-チオフェンカルボン酸 メチル エステル (D. J. Zwanenburg and Hans Wynberg, J. Org. Chem., 34, 333–340, (1969)) (520 mg) をアセトニトリル(600 ml)に溶解し、メチルアミン(40% メタノール溶液、722  $\mu$ l)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=1:0→

19 : 1) で精製し、標題化合物 (176 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.63 (3H, s), 3.82–3.83 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.97–3.99 (2H, m), 7.51 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 198 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

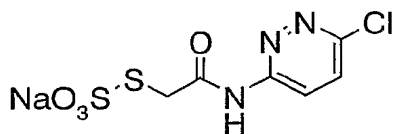
[参考例457] 2-クロロ-N-(6-クロロピリダジン-3-イル)アセトアミド



3-アミノ-6-クロロピリダジン (10.4 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶かし、クロロアセチルクロリド (7.48 ml) を加え室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。析出した固体をろ取し、酢酸エチル、水で洗浄し、標題化合物 (9.39 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.30 (2H, s), 7.56 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 9.68 (1H, br. s).

[参考例458] S-[2-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル]チオ硫酸ナトリウム塩

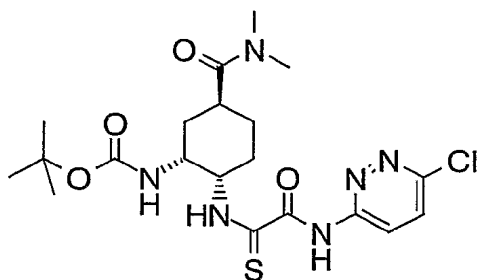


参考例353に記載された方法と同様にして、参考例457で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.84 (2H, s), 7.87 (1H, d,

$J = 9.4 \text{ Hz}$ ),  $8.36$  (1H, d,  $J = 9.4 \text{ Hz}$ ),  $11.21$  (1H, br. s).

[参考例459] (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ ( 6 - クロロピリダジン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ ) - 5 - [ ( ジメチルアミノ ) カルボニル ] シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル

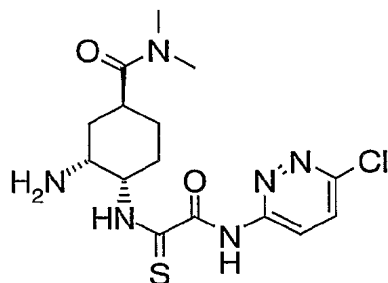


参考例427に記載された方法と同様にして、参考例458で得た化合物と参考例144で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $1.35 - 1.58$  (10H, m),  $1.71 - 1.80$  (1H, m),  $1.86 - 1.94$  (2H, m),  $2.09$  (1H, br. s),  $2.30$  (1H, br. s),  $2.96$  (3H, s),  $3.08$  (3H, s),  $4.36$  (2H, br. s),  $4.79$  (1H, br. s),  $5.30$  (1H, br. s),  $7.54$  (1H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ),  $8.47$  (1H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ),  $10.03$  (1H, br. s),  $11.03$  (1H, s).

[参考例460] (1S, 3R, 4S) - 3 - アミノ - 4 - ( { 2 - [ ( 6 - クロロピリダジン - 3 - イル ) アミノ ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ ) - N, N - ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩



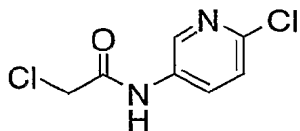


参考例 69 に記載された方法と同様にして、参考例 459 で得た化合物より、  
 標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.53 (1H, m), 1.73–1.85 (3H, m), 2.03–2.07 (1H, m), 2.15–2.24 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.32–3.37 (1H, m), 4.06 (1H, br. s), 4.39 (1H, br. s), 8.01 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.43 (3H, br. s), 11.11 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 11.37 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 385 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{35}$ ], 387 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{37}$ ].

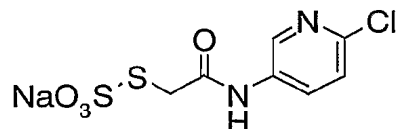
[参考例 461] 2-クロロ-N-(6-クロロピリジン-3-イル) アセトアミド



参考例 457 に記載された方法と同様にして、5-アミノ-2-クロロピリジンより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.22 (2H, s), 7.34 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, dd,  $J=8.5, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, br. s), 8.45 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

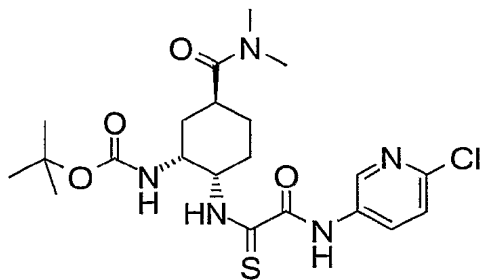
[参考例 462] S- {2- [(6-クロロピリジン-3-イル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 353 に記載された方法と同様にして、参考例 461 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.77 (2H, s), 7.47 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.51 (1H, s).

[参考例 463] (1R, 2S, 5S)-2-({2-[(6-クロロピリジン-3-イル) アミノ]-2-オキソエタンチオイル} アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

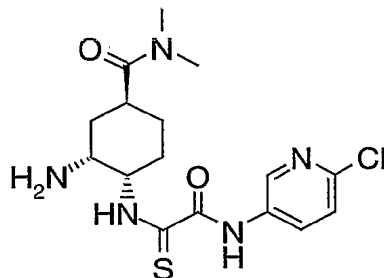


参考例 427 に記載された方法と同様にして、参考例 462 で得た化合物と参考例 144 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, br. s), 1.60-2.23 (6H, m), 2.68 (1H, br. s), 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.34-4.38 (2H, m), 4.78 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, br. s), 8.63 (1H, s), 9.91 (1H, br. s), 10.24 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 506  $[(M+Na)^+, Cl^{35}]$ , 508  $[(M+Na)^+, Cl^{37}]$ .

[参考例 464] (1S, 3R, 4S) - 3-アミノ-4-({2-[(6-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-N, N-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩

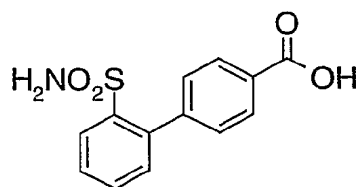


参考例 69 に記載された方法と同様にして、参考例 463 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.46-1.49 (1H, m), 1.79-1.81 (3H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.14-2.16 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.25-3.28 (1H, m), 3.99 (1H, br. s), 4.30-4.60 (1H, br), 7.55 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.26 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.38 (3H, br. s), 8.85 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 10.90 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 11.07 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 384  $[(M+H)^+, Cl^{35}]$ , 386  $[(M+H)^+, Cl^{37}]$ .

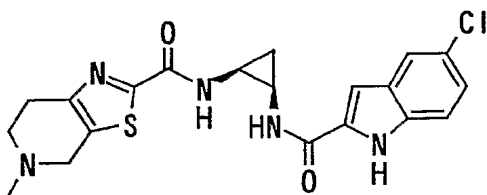
[参考例 465] 2'-アミノスルホニル-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸



2-ブロモベンゼンスルホンアミド (800 mg) と 4-カルボキシフェニル  
 ボロン酸 (563 mg) をトルエン (5 ml) - 水 (5 ml) の混合溶媒に懸  
 濁した。この反応液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (3  
 92 mg) と無水炭酸ナトリウム (1.08 g) を順次加えて終夜加熱還流した。  
 室温まで冷却した後、ジエチルエーテルと水を加えて分液し、有機層を水で2回  
 抽出した。得られた水層を全て合わせ、この溶液に12規定塩酸水溶液を加えて  
 酸性にした。約20 ml まで減圧下濃縮し、析出した無色粉末を濾取、減圧下乾  
 燥して標題化合物 (539 mg) を得た。

MS (EI)  $m/z$  : 277  $M^+$ .

[実施例1] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-  
 イル)カルボニル]アミノ}シクロプロピル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-  
 テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



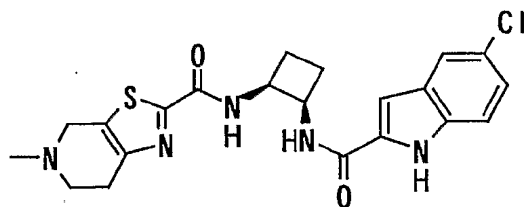
参考例59で得た化合物 (108 mg) および参考例10で得た化合物 (12  
 4 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した溶液に1-ヒド  
 ロキシベンゾトリアゾール1水和物 (71 mg)、および1-(3-ジメチルア  
 ミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (100 mg) を室温にて  
 加え、8日間攪拌した。真空ポンプを用いて反応液を減圧下濃縮後、水 (50 m

1) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 10:1) で精製した。得られたアモルファス状物質に1規定塩酸エタノール溶液、塩化メチレン、およびメタノールを加えた後、濃縮し、標題化合物 (72 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.15–1.35 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.95–3.25 (4H, m), 3.35–3.75 (2H, m), 4.32–4.45 (1H, m), 4.68 (1H, br,  $J=15.4$  Hz), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.6, 2.1$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.70 (1H, s), 8.50 (1H, br,  $J=11.0$  Hz), 8.56 (1H, br. s), 11.56 (1H, br,  $J=19.3$  Hz), 11.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 430 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例2] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロブチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

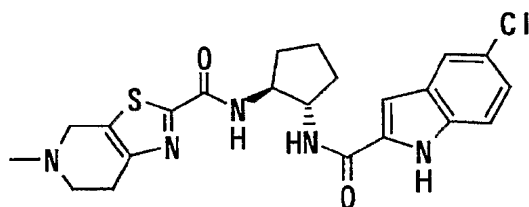


参考例60で得た化合物 (117 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、参考例10で得た化合物 (136 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (255 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (90 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。

後、真空ポンプを用いて溶媒を減圧下に留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝7：93）で精製した。得られた化合物に酢酸 エチル エステルおよび1規定塩酸エタノール溶液を加えて酸性にして溶媒を減圧下濃縮した。酢酸 エチル エステルを再び加えて、生じた沈殿を濾取、乾燥して標題化合物（56mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.00–2.35 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (2H, br. s), 3.20–3.75 (3H, m), 4.20–4.85 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.63 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.85–11.20 (1H, br), 11.81 (1H, s).  
 $\text{MS (FAB)} m/z$ : 444 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例3] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



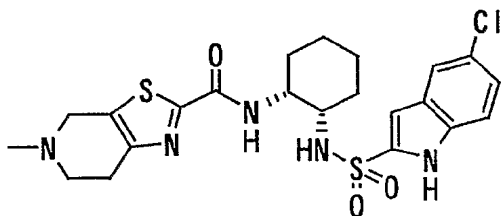
参考例62で得た化合物（120mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（5ml）に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸（80mg）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（98mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（23mg）およびトリエチル

アミン（141  $\mu$ l）を加え、室温で3日攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝93：7）で精製し、得られた淡黄色固体に塩化メチレン（5ml）および1規定塩酸エタノール溶液（282  $\mu$ l）を加えた。酢酸 エチル エステルを加え、溶媒を減圧下濃縮し、生じた沈殿をろ取し、標題化合物（109mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.64–1.74 (4H, m), 1.98–2.02 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.14 (2H, br. s), 3.47–3.65 (2H, m), 4.29–4.63 (4H, m), 7.10 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.91 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.49 (1H, br. s), 11.76 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 458 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例4] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



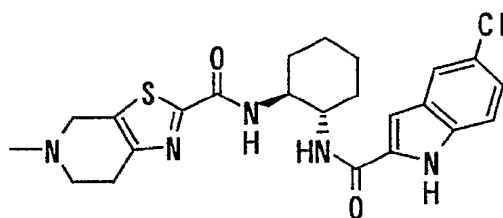
参考例67で得た化合物（400mg）を塩化メチレン（10ml）に懸濁し、トリエチルアミン（0.514ml）と、5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニルクロライド（特開2000-119253）（31

9 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に水を加え分液操作をおこなった後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝100：3）により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これをテトラヒドロフラン（3 ml）に溶解し、メタノール（2 ml）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（1.5 ml）を加え 2 時間過熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと 1 規定塩酸水溶液を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝100：3）により精製した。得られた生成物に 1 規定塩酸（1 ml）を加えて減圧下濃縮し、標題化合物（108 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20–1.78 (8H, m), 2.94 (3H, s), 3.13 (2H, br. s), 3.22–3.40 (1H, m), 3.44–3.70 (3H, m), 3.83–3.95 (1H, m), 4.20–4.70 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.18–7.30 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, br. s), 8.09 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 508 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 5] N-((1R\*, 2R\*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



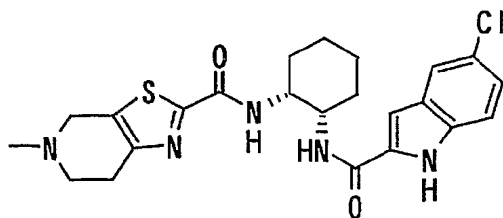


参考例 65 で得た化合物 (300 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (109 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (9 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (321 mg)、トリエチルアミン (0.232 ml) を加え室温で一晩攪拌した。真空ポンプを用いて反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと水を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=25：1) により精製し、無色泡状物質を得た。これに 1 規定塩酸 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、標題化合物 (203 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.25–1.40 (2H, m), 1.46–1.81 (4H, m), 1.88–1.98 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00–3.76 (5H, m), 3.86–3.97 (1H, m), 4.00–4.10 (1H, m), 4.25–4.72 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, dd,  $J=8.5, 1.2$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.64 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 11.70 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 472 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 6] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

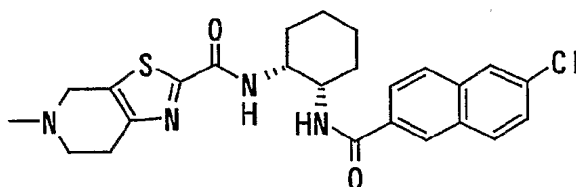


実施例5と同様の方法で、参考例67で得た化合物と5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.70 (6H, m), 1.80–2.06 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00–3.27 (2H, m), 3.35–3.51 (1H, m), 3.57–3.82 (1H, m), 4.15–4.30 (2H, m), 4.32–4.48 (1H, m), 4.60–4.74 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.14 (1H, br. s), 8.36–8.48 (1H, m), 11.51 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 472 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例7] N-{(1R\*, 2S\*)-2-[(6-クロロ-2-ナフトイル)アミノ]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

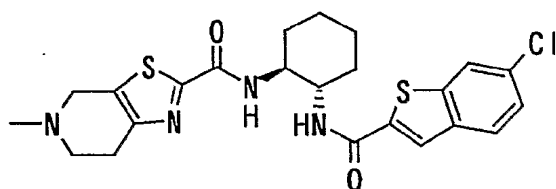


実施例5と同様の方法で、参考例67で得た化合物 (275 mg)、6-クロロナフタレン-2-カルボン酸 (Eur. J. Chem. Chim. Ther., 1984年, 19巻, 205–214頁) (148 mg)、トリエチルアミン (0.298 ml) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (11 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (412 mg) を加えて反応させることにより、標題化合物 (186 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.56 (2H, m), 1.57–1.77 (4H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.13 (2H, br. s), 3.28–3.74 (2H, m), 4.26 (2H, br. s), 4.30–4.74 (2H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.03–8.11 (2H, m), 8.25–8.58 (3H, m), 11.52 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 483 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例8] N-( (1R\*, 2R\*) -2- { [(6-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



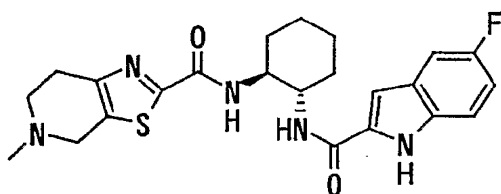
実施例5と同様の方法で、参考例65で得た化合物 (255 mg)、6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (特開2000-119253) (141 mg)、トリエチルアミン (0.276 ml) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (10 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (382 mg) を加えて反応させることにより、標題化合物 (239 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20–1.98 (8H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.72 (4H, m), 3.84–4.09 (2H, m), 4.20–4.75 (2H, m), 7.41 (1H, dd,  $J=8.6$ ,

1. 7 Hz), 7. 91 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 99 (1H, s), 8. 12 (1H, s), 8. 54–8. 67 (2H, m), 11. 53 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 489 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例9] N-((1R\*, 2R\*)-2-{{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



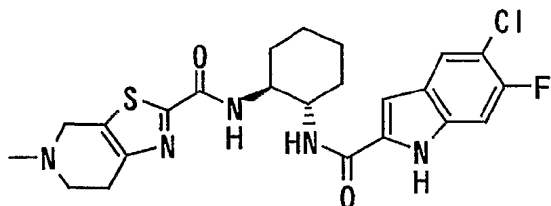
実施例5と同様の方法で、参考例65で得た化合物と5-フルオロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 20–1. 38 (2H, m), 1. 40–1. 57 (1H, m), 1. 54–1. 68 (1H, m), 1. 71 (2H, d, J=7. 3 Hz), 1. 88 (2H, d, J=12. 0 Hz), 2. 86 (3H, s), 2. 95–3. 24 (2H, m), 3. 40 (1H, br. s), 3. 63 (1H, br. s), 3. 90 (1H, br. s), 3. 97–4. 10 (1H, m), 4. 20–4. 44 (1H, m), 4. 53–4. 70 (1H, m), 6. 98 (1H, dd, J=9. 2, 2. 3 Hz), 7. 01 (1H, s), 7. 31–7. 39 (2H, m), 8. 26 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 59 (1H, d, J=8. 4 Hz), 11. 21 (1/2H, br. s), 11. 42 (1/2H, br. s), 11. 60 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 456 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例10] N-((1R\*, 2R\*)-2-{{[(5-クロロ-6-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル}-5-メチル-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

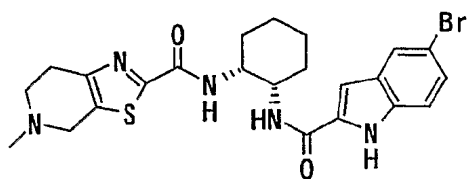


実施例 5 と同様の方法で、参考例 6 5 で得た化合物と参考例 2 3 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20–1.40 (2H, m), 1.40–1.80 (4H, m), 1.80–2.00 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.01 (2H, br. s), 3.30–3.80 (2H, m), 3.81–3.97 (2H, m), 4.20–4.80 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.28 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.77 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 490 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 11] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-ブロモインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



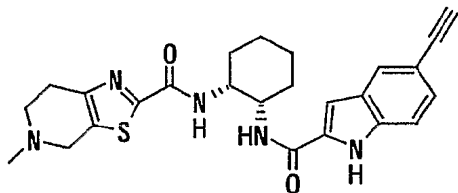
実施例 5 と同様の方法で、参考例 6 7 で得た化合物と 5-ブロモインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.43 (2H, br. s), 1.61 (4

H, br. s), 1.80–2.10 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.26 (2H, m), 3.40 (1H, br. s), 3.65 (1H, br. s), 4.22 (1H, br. s), 4.26 (1H, br. s), 4.41 (1H, br. s), 4.67 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.14 (1H, s), 7.28 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, br. s), 8.33–8.52 (1H, m), 11.51 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 515 ( $M^+$ ).

[実施例12] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-エチニルインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

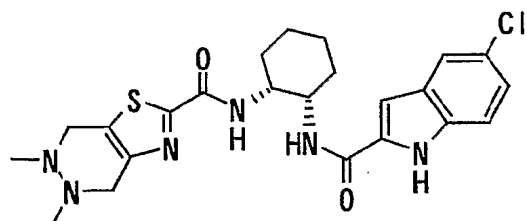


実施例11で得た化合物 (300 mg) およびトリフェニルホスフィン (70 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) にトリエチルアミン (6 ml)、N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、トリメチルシリルアセチレン (0.250 ml)、および酢酸パラジウム (20 mg) を室温にて加えた。90℃にて2時間攪拌後、反応液を室温まで放冷し、塩化メチレン (20 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え分液した。水層を塩化メチレン (3×10 ml) で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン:メタノール=10:10:1) を用いて精製し、

無色固体を得た。これをメタノール（6 ml）に溶解し、炭酸カリウム（120 mg）を加え1時間攪拌した。反応液に塩化メチレン（20 ml）および水（20 ml）を加え、分液し、水層を塩化メチレン（2×15 ml）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン：メタノール＝10：10：1）を用いて精製し、これを水－メタノール－塩化メチレンに溶解後濃縮し、標題化合物（72 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50–2.25 (8H, m), 2.53 (3H, s), 2.85 (2H, br. s), 2.93 (2H, br. s), 3.01 (1H, s), 3.74 (1H, d,  $J=14.1\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=14.1\text{ Hz}$ ), 4.21 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.91 (1H, s), 7.25–7.42 (2H, m), 7.61 (1H, br. s), 7.80–7.97 (2H, m), 9.72 (1H, s).  $\text{MS (FAB) } m/z$ : 462 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例13] N-((1R\*, 2S\*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル}-5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボキサミド塩酸塩



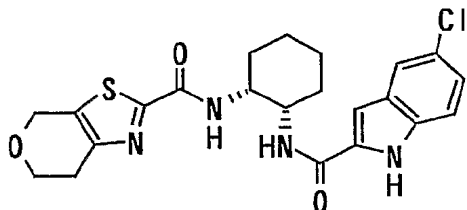
実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と参考例51で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (2H, m), 1.50

−1.75 (4H, m), 1.80−2.10 (2H, m), 2.70 (3H, br. s), 2.79 (3H, br. s), 4.10−4.70 (6H, m), 7.10−7.27 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.70 (1H, s), 8.12 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.47 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 11.85 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 487 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例14] N−((1R\*, 2S\*)−2−{[(5−クロロインドール−2−イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)−6,7−ジヒドロ−4H−ピラノ[4,3−d]チアゾール−2−カルボキサミド



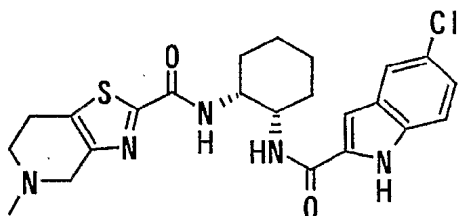
実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と参考例26で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.36−1.72 (6H, m), 1.90−2.10 (2H, m), 2.80−2.87 (2H, m), 3.93 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.20−4.32 (2H, m), 4.81 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 459 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例15] N−((1R\*, 2S\*)−2−{[(5−クロロインドール−2−イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)−5−メチル−4,5,6,7−テトラヒドロチアゾロ[4,5−c]ピリジン−2−カルボキサミド 塩酸塩



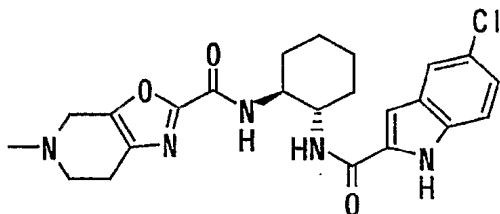


実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物と参考例 29 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.32–1.74 (6H, m), 1.82–2.10 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.12–3.50 (3H, m), 3.69 (1H, br. s), 4.13–4.39 (3H, m), 4.51 (1H, br. s), 7.10–7.19 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, br. s), 8.40 (1H, br. s), 11.41 (1H, br. s), 11.87 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 472 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

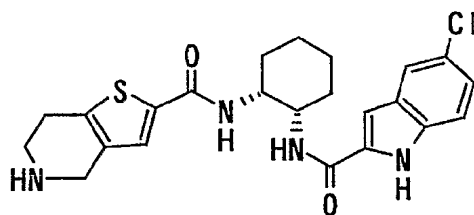
[実施例 16] N-( (1R\*, 2R\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 2 と同様の方法で、参考例 69 で得た化合物と参考例 21 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.23–1.39 (2H, m), 1.40–1.81 (4H, m), 1.82–1.98 (2H, m), 2.60–3.00 (5H, m), 3.20–3.70 (2H, m), 3.87–3.96 (1H, m), 3.98–4.10 (1H, m), 4.12–4.70 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 11.61 (1H, br. s), 11.72 (1H, s).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 456 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例17] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



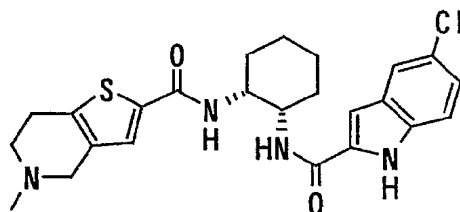
実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸(WO 94/21599)を縮合し、塩酸で処理して脱保護し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42 (2H, br. s), 1.56–1.76 (4H, m), 1.98–2.11 (2H, m), 3.04 (2H, br. s), 3.32–3.45 (2H, m), 4.15 (3H, br. s), 4.26 (1H, br. s), 7.14 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H,

s), 7.77 (1H, s), 8.18–8.30 (2H, m), 9.42 (2H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 457 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例18] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



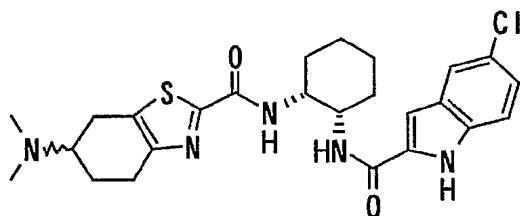
実施例17で得た化合物(171mg)を塩化メチレン(10ml)に懸濁し、トリエチルアミン(0.104ml)を加え室温で10分間攪拌した。反応液に酢酸(0.059ml)を加えた後、35%ホルマリン(0.070ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(118mg)を加え室温で30分間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加えた後水を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:3)により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸に懸濁した後、減圧下濃縮して標題化合物(85mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.40 (2H, br. s), 1.50–1.71 (4H, m), 1.97–2.05 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.98–3.20 (1H, m), 3.30–3.38 (2H, m), 3.54–3.70 (1H, m), 4.05–4.42 (4H, m), 7.14 (1H, d, J=8.6Hz), 7.23 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.6Hz), 7.63 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.17–8.27

(2H, m), 10.83 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 471 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例19] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-6-(ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

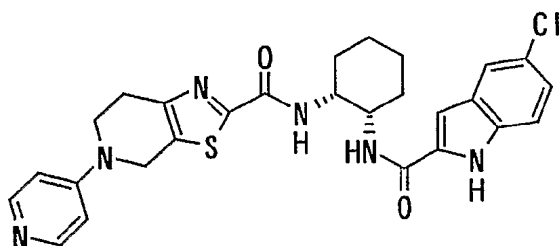


実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と参考例31で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.44 (2H, br. s), 1.52-1.68 (4H, m), 1.87-2.08 (3H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.77 (6H, s), 2.95-3.17 (2H, m), 3.30-3.70 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.69 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 10.95 (1H, br. s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 500 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例20] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



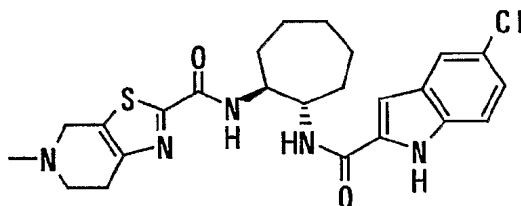
参考例 24 で得た化合物 (204 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (1.60 規定ヘキサン溶液, 0.704 ml) を  $-78^{\circ}\text{C}$  にて滴下後、 $0^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した。再び  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後、炭酸ガスを吹き込みながら、20 分間で室温まで昇温し、反応液を減圧下濃縮した。得られた残さの *N,N*-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、参考例 71 で得た化合物 (400 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (254 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (360 mg)、およびジイソプロピルアミン (0.491 ml) を室温にて加えた。3 日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、および水 (100 ml) を加え、分液後、水層を塩化メチレン (4×15 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1→10:1) を用いて精製し、これを、1 規定塩酸水溶液-メタノール-塩化メチレンに溶解後濃縮し、標題化合物 (245 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42 (2H, br. s), 1.60 (4H, br. s), 1.84–1.94 (1H, m), 1.94–2.08 (1H, m), 2.97 (2H, br. s), 3.97–4.13 (2H, m), 4.19 (1H, br. s), 4.27 (1H, br. s), 5.03 (2H, s), 7.13 (1H, br. s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.32 (2H, br. s), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.

6.8 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.15 (1H, br,  $J=7.3$  Hz), 8.31 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 8.39 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 11.90 (1H, s), 14.03 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 535 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 21] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘプチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

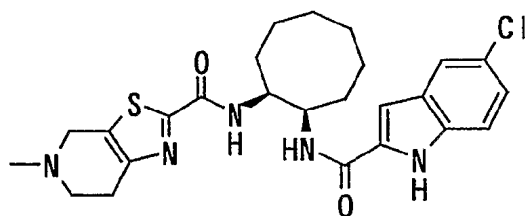


実施例 2 と同様の方法で、参考例 74 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.51-1.55 (4H, m), 1.75-1.80 (6H, m), 2.88 (3H, s), 3.12 (1H, br. s), 3.35-3.63 (4H, m), 4.10-4.13 (1H, m), 4.29-4.61 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.14 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 11.21-11.35 (1H, m), 11.71 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 486 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 22] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロオクチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

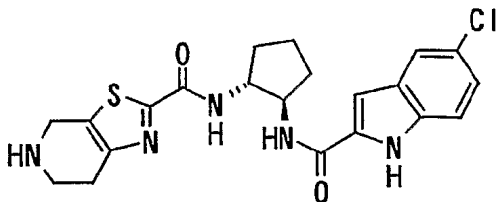


実施例 2 と同様の方法で、参考例 78 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.61–2.06 (12H, m), 2.90 (3H, s), 3.08–3.17 (2H, m), 3.43–3.45 (1H, m), 3.67 (1H, br. s), 4.43 (3H, br. s), 4.67 (1H, br. s), 7.16–7.18 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.24 (1H, br. s), 8.58 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.43, 11.63 (1H, each br. s), 11.80 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 500 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 23] N-((1R\*, 2R\*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

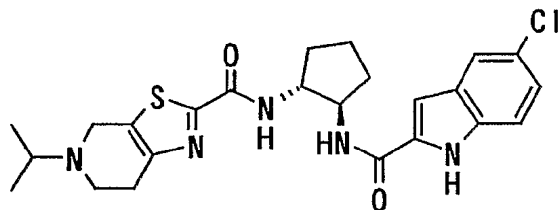


実施例 2 と同様にして参考例 63 で得た化合物と参考例 34 で得た化合物との反応で得られた生成物を塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.60–1.82 (4H, m), 1.91

−2.15 (2H, m), 3.08 (2H, s), 3.37–3.49 (2H, m), 4.28–4.56 (4H, m), 7.13 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, s), 8.61 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.88 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.05 (2H, br. s), 11.82 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$ : 444 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例24] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例23で得た化合物 (30 mg) を塩化メチレン (20 ml) に懸濁しトリエチルアミン (260  $\mu$ l) を加え室温で15分間攪拌した。反応液に酢酸 (179  $\mu$ l)、アセトン (920  $\mu$ l) を加え室温で2分間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (796 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=100：3) により精製し、無色泡状物質を得た。これを塩化メチレンに溶解し1規定塩酸エタノール溶液 (1 ml) を加えた。溶液を減圧下濃縮し標題化合物 (205 mg) を得た。

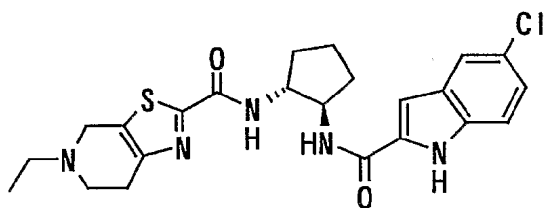
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.27–1.39 (6H, m), 1.58



-1.80 (4H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.59-3.77 (2H, m), 4.25-4.39 (1H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.57-4.65 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.90 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 11.39 (1H, br. s), 11.76 (0.5H, s), 11.80 (0.5H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 486 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例25] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



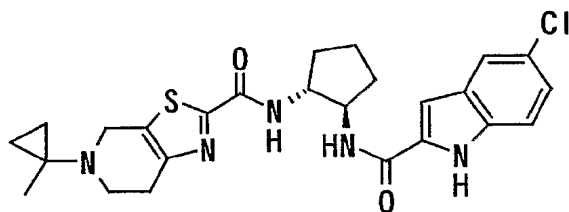
実施例23で得た化合物(500mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(576 $\mu$ l)、よう化エチル(329 $\mu$ l)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え不溶物をろ取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精製し、淡褐色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(2ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮し標題化合物(180mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.32 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 3.20-3.39 (5H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.26-4.58 (3

H, m), 4.68–4.79 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.92 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 11.38 (1H, br. s), 11.70–11.80 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 472 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 26] N-((1R\*, 2R\*)-2-{{(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル}アミノ}シクロペンチル)-5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



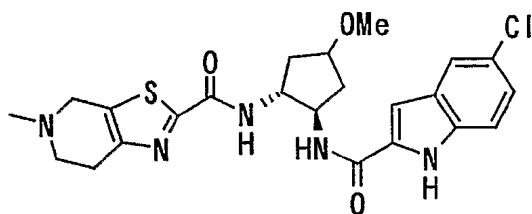
実施例 2 と同様の方法で、参考例 63 で得た化合物と参考例 39 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.81 (2H, br. s), 1.20–1.55 (5H, br), 1.55–1.80 (4H, m), 1.95–2.12 (2H, m), 3.05–3.40 (2H, br), 3.60–3.80 (2H, br), 4.25–4.80 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.85–8.95 (1H, m), 10.60–10.90 (1H, br), 11.73 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 498 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 27] N-((1R\*, 2R\*)-2-{{(5-クロロインドール-2

－イル) カルボニル] アミノ} －4－メトキシシクロペンチル) －5－メチルー  
4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－カルボキ  
サミド 塩酸塩 (立体異性体Aおよび立体異性体B)



参考例 8 2 で得た化合物 (4 位の立体異性体の混合物) (268mg) から、  
実施例 2 と同様の方法にて、参考例 10 で得た化合物と縮合して標題化合物の立  
体異性体 A と B の混合物を合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離  
後、塩酸塩とし、標題化合物の立体異性体 A (75mg) および立体異性体 B (70mg) を得た。

立体異性体 A :

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70–2.15 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.90 (8H, m), 4.10–4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 10.96 (1H, br. s), 11.75 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 488 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

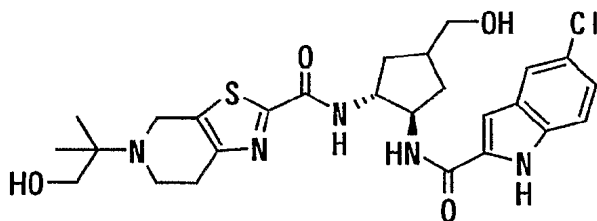
立体異性体 B :

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.60–2.10 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.00–3.70 (7H, m), 3.70–3.90 (1H, m), 4.20–4.80 (4H, m), 7.05–7.20 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.26 (

1H, br. s), 11.74 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 488 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例28] N-[(1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (立体異性体A)



1) 実施例2と同様の方法で、参考例85で得た化合物と参考例42で得た化合物から、N-[(1R\*, 2R\*)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル]-5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミドの立体異性体Aと立体異性体Bを得た。

立体異性体A:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05 (9H, s), 1.168, 1.171 (6H, each s), 1.53-1.61 (1H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 2.30-2.37 (2H, m), 2.78-2.79 (2H, m), 2.87-2.90 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 3.37-3.47 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.96 (1H, q, J=13.1 Hz), 4.41-4.45 (1H, m), 4.51-4.57 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J

= 8.8, 2.0 Hz), 7.23–7.43 (12H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.37 (1H, br. s).

立体異性体B:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (9H, s), 1.17 (6H, s), 1.43–1.47 (1H, m), 1.85–1.88 (1H, m), 2.09–2.14 (1H, m), 2.58–2.63 (1H, m), 2.78–2.79 (2H, m), 2.86–2.90 (1H, m), 2.96–3.00 (1H, m), 3.38–3.46 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.95 (1H, q, J = 13.3 Hz), 4.15–4.20 (1H, m), 4.45–4.56 (3H, m), 6.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.27–7.43 (12H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.48 (1H, br. s).

2) 上記の立体異性体A (288mg) を塩化メチレン (20ml) に懸濁しジメチルスルフィド (1.15ml)、無水塩化アルミニウム (350mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=9:1) で精製し、5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-N-[(1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体A) (184mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 1.15 (6H, s), 1.54–1.62 (1H, m), 1.73–1.81 (1H, m), 1.99–2.25 (2H, m), 2.34–2.38 (2H, m), 2.67–2.8

5 (3H, m), 2.92–2.97 (1H, m), 3.48–3.62 (4H, m), 3.93 (1H, q,  $J=15.6$  Hz), 4.20–4.28 (1H, m), 4.47–4.56 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.11–7.18 (1H, m), 7.24–7.27 (1H, m), 7.32–7.43 (6H, m), 7.54 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.63 (4H, dd,  $J=7.8, 1.5$  Hz), 7.90–7.92 (2H, m), 10.13 (1H, br. s).

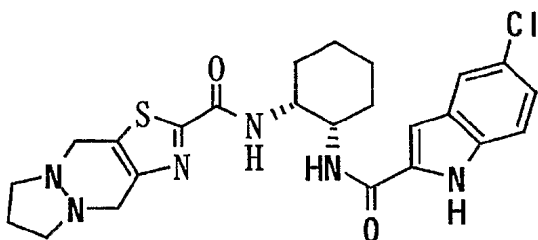
MS (FAB)  $m/z$ : 784 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

3) 上記の2) で得た立体異性体A (180mg) を1規定テトラブチルアンモニウムフルオライドテトラヒドロフラン溶液 (2ml) に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液に塩化メチレン、1規定水酸化ナトリウム水溶液および塩化ナトリウムを加え、分液操作をおこない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=19:1) で精製した。得られた粉末をメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (229  $\mu$ l) を加え、酢酸 エチル エステルを加えて溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物 (63mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.33–1.50 (8H, m), 1.70–1.91 (2H, m), 2.07–2.14 (1H, m), 2.23–2.24 (1H, m), 3.04–3.10 (1H, m), 3.27–3.44 (4H, m), 3.57–3.70 (2H, m), 3.92–3.95 (1H, m), 4.29–4.72 (4H, m), 5.81 (1H, br. s), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.53–8.56 (1H, m), 8.83 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.36 (1H, br. s), 11.75, 11.77 (1H, each s).

MS (ESI)  $m/z$ : 546 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 29] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 7, 8, 10-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 2-a]チアゾロ[4, 5-d]ピリダジンを2-カルボキサミド 塩酸塩

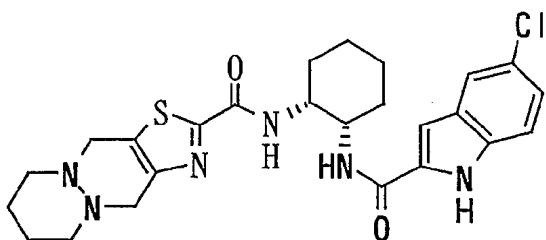


実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物および参考例 44 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.80–2.00 (2H, m), 2.27 (2H, br. s), 2.80–4.80 (10H, m), 7.14 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, br. s), 11.81 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 499 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 30] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 6, 7, 8, 9, 11-ヘキサヒドロピリダジノ[1, 2-a]チアゾロ[4, 5-d]ピリダジンを2-カルボキサミド 塩酸塩

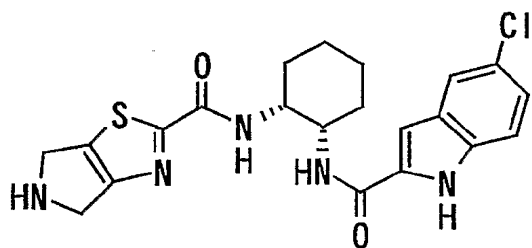


実施例 2 と同様の方法で、参考例 46 で得た化合物と参考例 71 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.55 (2H, m), 1.55–2.10 (10H, m), 2.80–4.80 (10H, m), 7.10–7.25 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, br. s), 8.41 (1H, br. s), 11.83 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 513 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 31] 5-クロロ-N-{(1R\*, 2S\*)-2-[(5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イルカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



アルゴン雰囲気下、参考例 33 で得た化合物 (171mg) をジエチルエーテル (5ml) に溶解させ  $-78^\circ\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウム (1.60 規定ヘキサン溶液,  $385\ \mu\text{l}$ ) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 10 分間攪拌した後、炭酸ガスを 20 分間吹き込んだ後、室温まで昇温させた。反応液を減圧下濃縮して得られた残留物を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、参考例 71 で得た

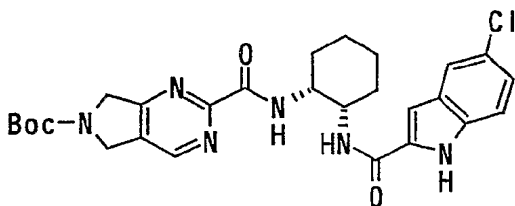


化合物（184mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（76mg）及び1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（215mg）を加え、3日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝3：97）にて精製して得られた生成物に塩酸エタノール溶液（5ml）を加えて、室温で1時間攪拌し、反応液を濃縮した。得られた残留物を酢酸 エチル エステルを加えて固化し、粉末を濾取し、標題化合物（31mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.52 (2H, m), 1.55–1.80 (4H, m), 1.82–2.05 (2H, m), 4.22 (1H, br. s), 4.28 (1H, br. s), 4.38 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.14–7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.10–10.50 (2H, br), 11.83 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 444 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例32] 2- { [ ( (1R\*, 2S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) アミノ] カルボニル } -5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル

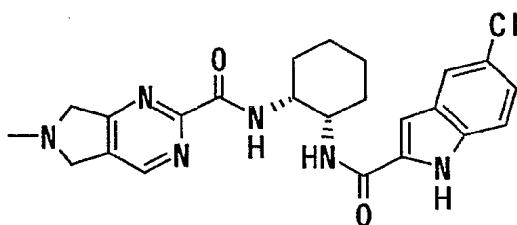


参考例 50 で得た化合物を水酸化リチウムにて加水分解した後、実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物と反応させ標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (9H, s), 1.55–2.30 (8H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.53 (1H, br. s), 4.74–4.83 (4H, m), 6.99 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, br. s), 8.48–8.53 (1H, br), 8.70–8.76 (1H, br), 9.60–9.70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 539 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 33] N-((1R\*, 2S\*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル}-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



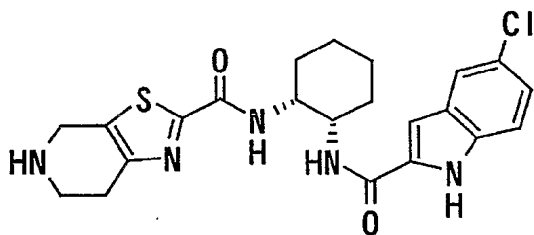
実施例 32 で得た化合物 (34.0 mg) を塩化メチレン (1 ml) に溶解した溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を室温にて加え、1 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残さを塩化メチレン (1 ml) に溶解し、トリエチルアミン (17.6  $\mu\text{l}$ )、酢酸 (7.21  $\mu\text{l}$ )、35%ホルマリン (8.13  $\mu\text{l}$ )、および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (20.1 mg) を室温にて加え 1 時間攪拌した。反応液に塩化メチレン (10 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン

＝7：93）で精製し、1規定塩酸エタノール溶液および酢酸 エチル エステルを加えて固化させ、濾取し、標題化合物（8.00mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.55 (2H, m), 1.55–1.75 (4H, m), 1.80–2.05 (2H, m), 2.98 (3H, br. s), 4.28 (2H, br. s), 4.65 (4H, br. s), 7.14–7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.93 (1H, s), 11.73 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 453 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例34] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



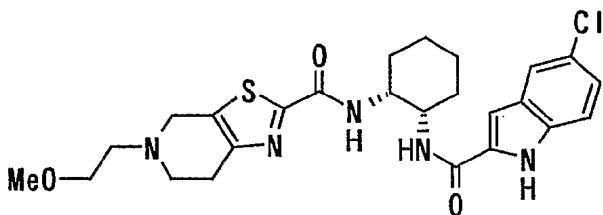
実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と参考例34で得た化合物との反応で得られた生成物を塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.39–1.52 (2H, m), 1.62 (4H, br. s), 1.86–2.09 (2H, m), 3.03 (2H, br. s), 3.40–3.47 (2H, m), 4.17–4.32 (2H, m), 4.44 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.6$ ,  $2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.10–8.15 (1H, m), 8.40–8.47 (1H, m), 9.69

(2H, br. s), 11.85 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 458 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例35] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

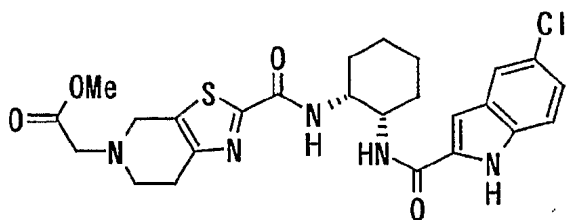


実施例25と同様の方法で、実施例34で得た化合物と2-メトキシエチルブロミドから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.44 (2H, br. s), 1.62 (4H, br. s), 1.85-2.10 (2H, m), 2.76-3.21 (6H, m), 3.28 (3H, s), 3.64 (2H, br. s), 4.00-4.52 (4H, m), 7.14 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.08-8.20 (1H, m), 8.36-8.48 (1H, m), 11.84 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 516 (M+H)<sup>+</sup>.

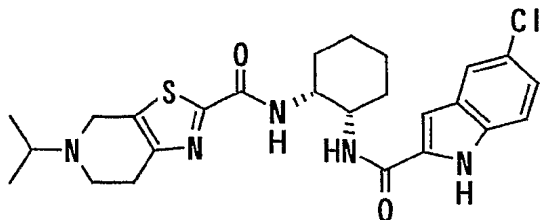
[実施例36] 2-[2-{[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル]酢酸メチルエステル 塩酸塩



実施例 25 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物とプロモ酢酸メチルから  
標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52–1.98 (7H, m), 2.17 (1H, br. s), 2.87–3.10 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 3.99 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 4.22 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.86 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58–7.63 (2H, m), 7.87 (1H, br. s), 9.88 (1H, br. s).  
MS (FAB)  $m/z$ : 530 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 37] N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩  
酸塩



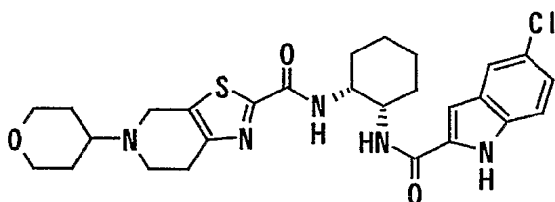
実施例 24 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物とアセトンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.18–1.73 (8H, m), 1.81

-2. 10 (2H, m), 2. 97-3. 16 (1H, m), 3. 20-3. 41 (2H, m), 3. 52-3. 80 (2H, m), 4. 19-4. 31 (2H, m), 4. 34-4. 77 (2H, m), 7. 17 (1H, s), 7. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0 Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 71 (1H, d, J=2. 0 Hz), 8. 15 (1H, br. s), 8. 28-8. 51 (1H, m), 11. 31 (1H, br. s), 11. 86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 500 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例38] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



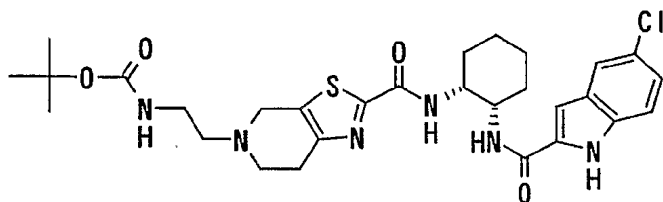
実施例24と同様の方法で、実施例34で得た化合物およびテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 30-3. 56 (19H, m), 3. 70-4. 01 (3H, m), 4. 17-4. 30 (2H, m), 4. 32-4. 80 (1H, m), 7. 15 (1H, s), 7. 17 (1H, dd, J=8. 6, 2. 0 Hz), 7. 41 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 71 (1H, d, J=2. 0 Hz), 8. 14 (1H, br. s), 8. 39 (1H, br. s), 11. 84 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 542 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例39] 2-[2-{[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロイン

ドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] カルボニル  
 } -6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5 (4H) -イル] エ  
 チルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

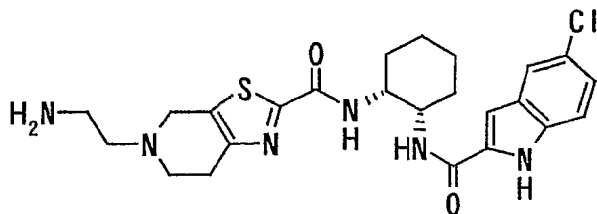


実施例 24 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物および N- (tert-  
 ブトキシカルボニル) アミノアセトアルデヒド (J. Org. Chem., 19  
 88 年, 53 巻, 3457 頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.54-1.98 (7  
 H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.74 (2H, br. s), 2.  
 92 (4H, br. s), 3.34 (2H, br. s), 3.84 (2H, br.  
 s), 4.21 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.86 (  
 1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1  
 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.57-7.63 (2H, m), 7.81 (1H,  
 br. s), 9.66 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 601 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 40] 5- (2-アミノエチル) -N- ((1R\*, 2S\*) -2- { [  
 (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) -  
 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキ  
 サミド 塩酸塩

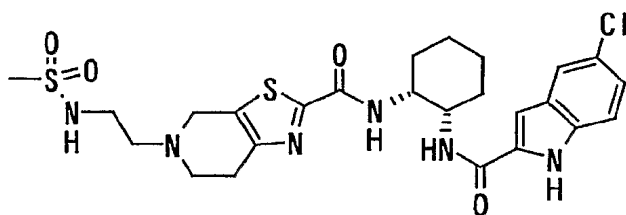


実施例 39 で得た化合物 (450 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、塩酸エタノール溶液 (30 ml) を加え室温で 1 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸 エチル エステルを加え析出した固体をろ取り標題化合物 (367 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.85–2.08 (2H, m), 3.00–4.62 (12H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 8.15–8.68 (4H, m), 11.85 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 501 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 41] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



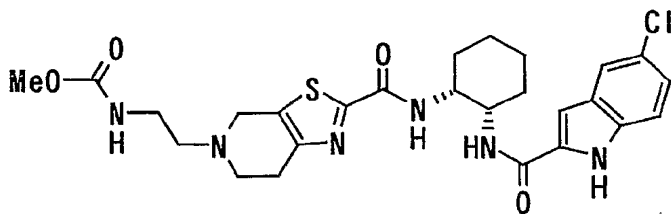
実施例 40 で得た化合物 (110 mg) をピリジン (3 ml) に溶解し、塩化メタンスルホニル (30  $\mu$ l) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン:メタノール=85:15の溶液と水を加え分液操作をおこなった後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=100:3) により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これを 1 規定塩酸 (0.3 ml) に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物 (63 mg) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.55–1.70 (4H, m), 1.86–2.05 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.02–3.25 (2H, m), 3.30–3.60 (5H, m), 3.78 (1H, br. s), 4.18–4.30 (2H, m), 4.45–4.86 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.41 (1H, br. s), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.09 (1H, br. s), 8.43 (1H, br. s), 11.18 (1H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 579 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例42] 2-[2-{[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル]エチルカルバミン酸 メチル エステル 塩酸塩



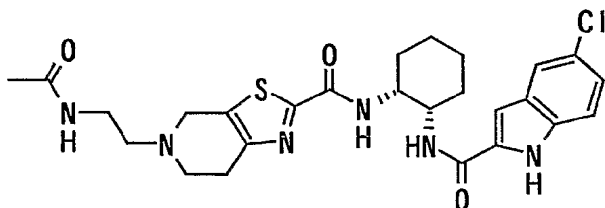
実施例40で得た化合物(144mg)をピリジン(3ml)に溶解し、トリエチルアミン(138 $\mu$ l)を加えた後、室温で5分攪拌した。この溶液に、メタノール(20 $\mu$ l)を含むテトラヒドロフラン(1ml)にトリホスゲン(49mg)を加えて調整した溶液を室温で滴下し1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン：メタノール=9：1に溶解し水を加えて分液した後、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=100：3)により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(0.2ml)

に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物（60mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.85–2.04 (2H, m), 2.80–3.49 (8H, m), 3.52 (3H, s), 3.62–4.91 (4H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, br. s), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, br. s), 11.05 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 559 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例43] 5-[2-(アセチルアミノ)エチル]-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



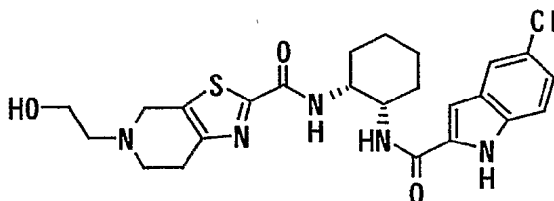
実施例40で得た化合物（90mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（3ml）に溶解し、トリエチルアミン（65 $\mu$ l）、無水酢酸（22 $\mu$ l）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと0.3規定水酸化ナトリウム水溶液を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=100：3）により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸（0.3ml）に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物（73mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.39–1.52 (2H, m), 1.54

−1. 70 (4H, m), 1. 83 (3H, s), 1. 84−2. 06 (2H, m), 3. 02−3. 87 (8H, m), 4. 16−4. 32 (2H, m), 4. 40−4. 52 (1H, m), 4. 78−4. 88 (1H, m), 7. 14 (1H, s), 7. 16 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 40 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 70 (1H, s), 8. 07−8. 17 (1H, m), 8. 22−8. 30 (1H, m), 8. 38−8. 52 (1H, m), 11. 14 (1H, br. s), 11. 83 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 543 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例44] N−((1R\*, 2S\*)−2−{[(5−クロロインドール−2−イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)−5−(2−ヒドロキシエチル)−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ[5, 4−c]ピリジン−2−カルボキサミド

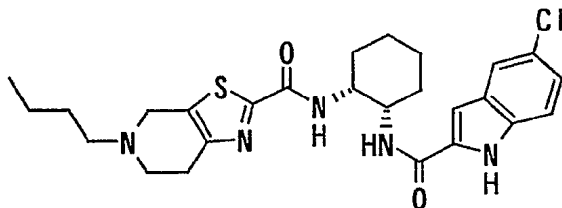


実施例25と同様の方法で、実施例34で得た化合物と2−ブロモエタノールから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H−NMR (DMSO−d<sub>6</sub>) δ: 1. 37−1. 69 (6H, m), 1. 86−2. 03 (2H, m), 2. 54−2. 61 (2H, m), 2. 75−2. 86 (4H, m), 3. 52−3. 59 (2H, m), 3. 75 (2H, s), 4. 47 (1H, t, J=5. 4Hz), 7. 12 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 70 (1H, s), 8. 05−8. 13 (1H, m), 8. 28−8. 35 (1H, m), 11. 78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 502 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 45] 5-ブチル-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

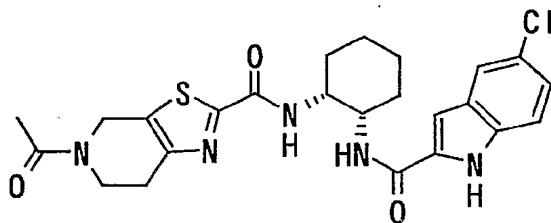


実施例 25 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物と 1-ブロモブタンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.20–1.70 (10H, m), 1.87–2.05 (2H, m), 2.55–3.40 (8H, m), 4.16–4.30 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.05–8.14 (1H, m), 8.35 (1H, br. s), 11.81 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 514 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 46] 5-アセチル-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



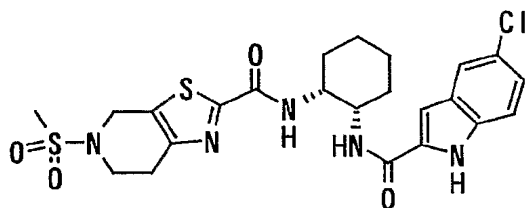
実施例 34 で得た化合物 (100 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (84  $\mu\text{l}$ )、無水酢酸 (29  $\mu\text{l}$ ) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと 1

規定塩酸を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１００：３）により精製し、標題化合物（８６ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．５２－１．８５（５Ｈ，ｍ），１．９１（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），２．１０－２．２８（４Ｈ，ｍ），２．７７－３．００（２Ｈ，ｍ），３．７０－４．００（２Ｈ，ｍ），４．１９－４．３８（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），４．６８－４．９９（２Ｈ，ｍ），６．８５（１Ｈ，ｓ），７．１７－７．２２（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．３９（１Ｈ，ｍ），７．５０－７．８４（３Ｈ，ｍ），９．７２－１０．０５（１Ｈ，ｍ）．

MS (FAB)  $m/z$ : ５００ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例４７]  $\text{N}-((1\text{R}^*, 2\text{S}^*)-2-\{[(5\text{-クロロインドール}-2\text{-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}\text{シクロヘキシル})-5-(\text{メチルスルホニル})-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4-c]\text{ピリジン}-2\text{-カルボキサミド}$



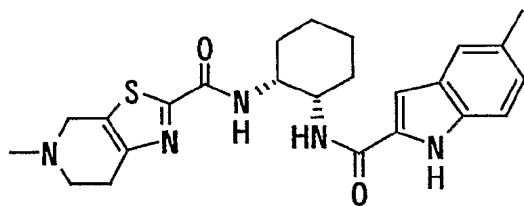
実施例３４で得た化合物（１００ｍｇ）をピリジン（３ｍｌ）に溶解し、トリエチルアミン（１６８ $\mu$ ｌ）塩化メタンスルホニル（４８ $\mu$ ｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと１規定塩酸を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１００：１）により精製し、標題化合物（７９ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．５０－１．８２（５Ｈ，ｍ），１．９０（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），２．１３（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），２．８９（３Ｈ，ｓ），２．９

1-2. 98 (2H, m), 3. 60-3. 70 (2H, m), 4. 30 (1H, br. s), 4. 44 (1H, br. s), 4. 58 (2H, s), 6. 87 (1H, s), 7. 19 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 61 (3H, br. s), 9. 91 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 536 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例48] 5-メチル-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-メチルインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



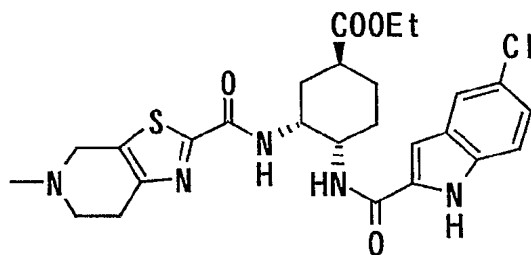
実施例5と同様の方法で、参考例67で得た化合物と5-メチルインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 35-1. 50 (2H, m), 1. 50-1. 80 (4H, m), 1. 85-2. 07 (2H, m), 2. 36 (3H, s), 2. 88 (3H, s), 3. 12 (2H, br. s), 3. 53 (2H, br. s), 4. 15-4. 30 (2H, m), 4. 30-4. 80 (2H, br), 7. 00 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7. 05 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7. 30 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7. 38 (1H, s), 8. 00 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8. 43 (1H, br. s), 11. 45 (1H, br. s), 11. 49 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 452 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例49] (1R\*, 3S\*, 4R\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シ

クロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 91 で得た化合物 (1.40 g) をエタノール (8 ml) に懸濁し、室温にて塩酸エタノール溶液 (10 ml) を加え、12 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、(1R\*, 3S\*, 4R\*)-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル 塩酸塩 (1.25 g) を得た。

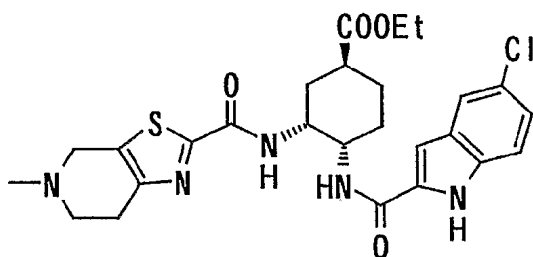
実施例 2 と同様の方法で、上記の生成物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.52–1.80 (2H, m), 2.03–2.37 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.57–2.71 (1H, m), 3.73 and 3.78 (each 1H, each d,  $J=14.4\text{ Hz}$ ), 4.08–4.17 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.55–4.65 (1H, m), 6.85 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 544 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 50] (1S, 3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シク

クロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



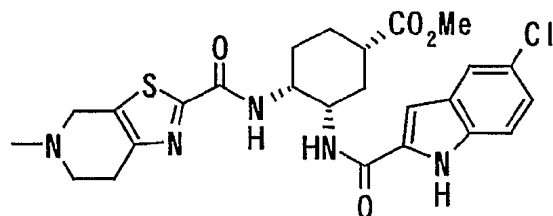
参考例 97 で得た化合物 (4.2 g) をエタノール (25 ml) に懸濁し、室温にて塩酸エタノール溶液 (55 ml) を加え、11 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、無色固体 (4.15 g) を得た。

上記生成物 (4.15 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、室温にて参考例 10 で得た化合物 (2.86 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1.72 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.15 g) を加え、39 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100:1) で精製し、標題化合物 (1.71 g) を得た。

$[\alpha]_D -94^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)。

[実施例 51] (1R\*, 3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル



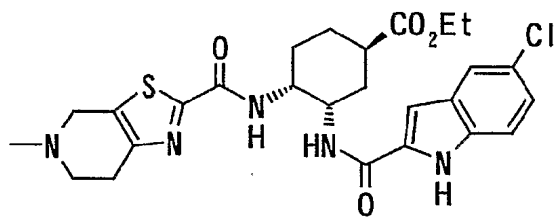


実施例 49 と同様の方法で、参考例 107 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.55–1.80 (3H, m), 1.80–2.20 (3H, m), 2.60–2.75 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.15–3.30 (1H, m), 3.30–3.50 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.55–3.70 (1H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.20–8.35 (1H, m), 8.35–8.45 (1H, m), 11.82 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  : 530 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 52] (1R $^*$ , 3S $^*$ , 4R $^*$ ) – 3 – { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } – 4 – { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



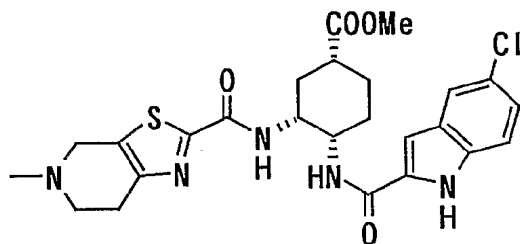
実施例 49 と同様の方法で、参考例 98 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で

処理した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.82–2.30 (6H, m), 2.49 (3H, s), 2.62–2.73 (1H, m), 3.74–3.85 (2H, m), 3.85–3.93 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.12–4.29 (3H, m), 4.49–4.59 (1H, m), 6.89 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd,  $J=8.8$ ,  $2.0\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, br. s), 7.41 (1H, br. s), 7.62 (1H, br. s), 9.37 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 544 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例53] (1R\*, 3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 塩酸塩



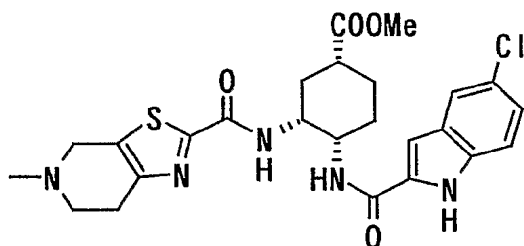
実施例49と同様の方法で、参考例106で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65–1.80 (3H, m), 1.80–2.10 (2H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.55–2.70 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.05–3.20 (1H, m), 3.

3.0–3.50 (4H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 3.62 (3H, s), 4.20–4.30 (1H, m), 4.35–4.45 (1H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 1.2$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.43 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.73 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 11.15–11.38 (1H, br), 11.85 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 530 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例54] (1R, 3R, 4S)–4–{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}–3–{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル



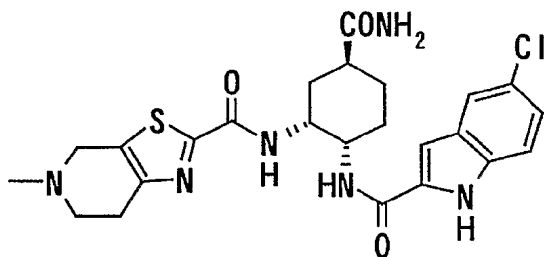
実施例49と同様の方法で、参考例112で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させ、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.67–1.76 (3H, m), 1.88–1.91 (1H, m), 2.01 (1H, br. s), 2.13–2.22 (1H, m), 2.52–2.67 (4H, m), 2.86 (2H, br. s), 3.04 (2H, br. s), 3.33–3.41 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.22–4.36 (3H, m), 7.17–7.22 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.72 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=6.9$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 11.8

0 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 530 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例55] N-((1R<sup>\*</sup>, 2S<sup>\*</sup>, 5S<sup>\*</sup>)-5-(アミノカルボニル)-2-  
- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシ  
ル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリ  
ジン-2-カルボキサミド

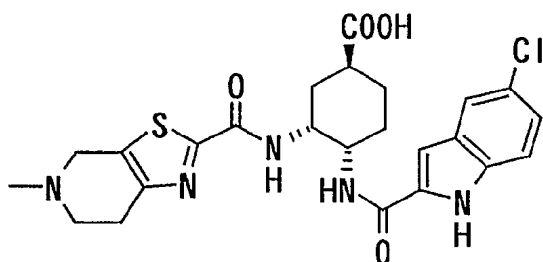


実施例49と同様の方法で、参考例113で得た化合物を4規定塩酸ジオキサ  
ン溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.78-2.40 (7H, m), 2.53 (3  
H, s), 2.80-2.89 (1H, m), 2.91-3.00 (1H, m),  
3.68-3.76 (2H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 4.54  
-4.65 (1H, m), 6.80 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd,  
J=8.4, 1.6 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.38  
-7.43 (1H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.63 (1H,  
br. s), 9.14 (1H, br. s).

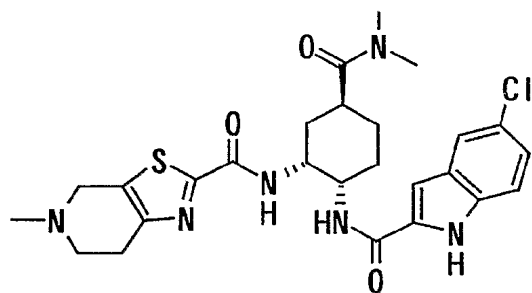
MS (ESI)  $m/z$ : 515 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例56] (1R<sup>\*</sup>, 3S<sup>\*</sup>, 4R<sup>\*</sup>)-4- { [(5-クロロインドール-2  
-イル) カルボニル] アミノ} -3- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テト  
ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シ  
クロヘキサンカルボン酸



実施例 49 で得た化合物 (916 mg) をエタノール (10 ml) およびテトラヒドロフラン (8 ml) の混合溶媒に懸濁し、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.3 ml) を加え、同温にて 12 時間攪拌した。1 規定塩酸エタノール溶液 (3.3 ml) を加えた後、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (712 mg) を得た。

[実施例 57] N- { (1R\*, 2S\*, 5S\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



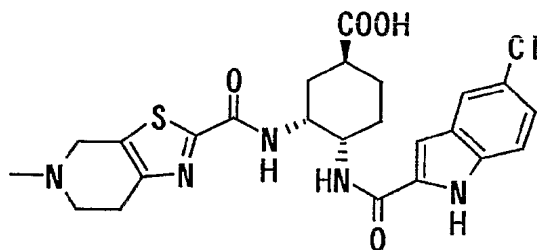
実施例 56 で得た化合物 (168 mg) のクロロホルム懸濁液 (10 ml) にトリエチルアミン (0.25 ml)、ジメチルアミン 塩酸塩 (133 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (53 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (75 mg) を加え、72 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタ

ノール＝93：7）で精製し、得られた無色固体（135mg）をエタノール（5ml）に懸濁させ、1規定塩酸エタノール溶液（0.5ml）を加え2時間攪拌した。溶媒を留去し、標題化合物（112mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–2.07 (6H, m), 2.73–3.70 (10H, m), 2.88 (3H, s), 2.97 (3H, s), 4.03–4.20 (1H, m), 4.51–4.67 (1H, m), 7.04 (1H, br. s), 7.16 (1H, br,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, br. s), 8.32–8.47 (2H, m), 10.76 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 543 ( $M+H$ ) $^+$ .

〔実施例58〕 (1S, 3R, 4S)–4–{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}–3–{ [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸

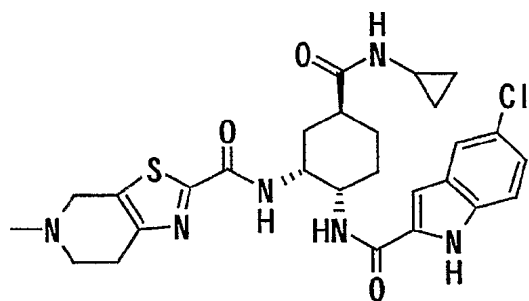


実施例50で得た化合物（1.6g）をエタノール（20ml）およびテトラヒドロフラン（15ml）の混合溶媒に懸濁し、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液（5.9ml）を加え、同温にて12時間攪拌した。1規定塩酸（5.9ml）を加えた後、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物（1.19g）を得た。

mp. 234–236°C.

$[\alpha]_D^{25} -5.7^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール).

[実施例59] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (シクロプロピルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



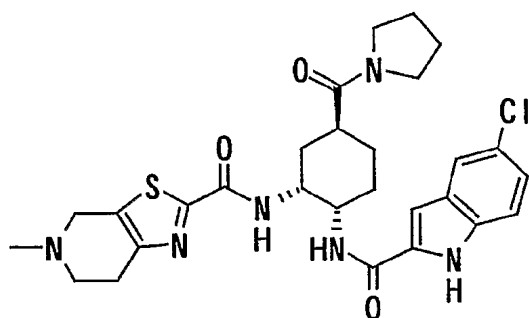
実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物およびシクロプロピルアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.32-0.40 (2H, m), 0.53-0.63 (2H, m), 1.50-2.10 (6H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.05-3.80 (3H, m), 4.05-4.17 (1H, m), 4.30-4.55 (2H, m), 4.55-4.80 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, br,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, br. s), 8.40 (1H, br,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.20-11.60 (1H, br), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 555 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例60] N- [ (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - (ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル ] - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5,

## 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



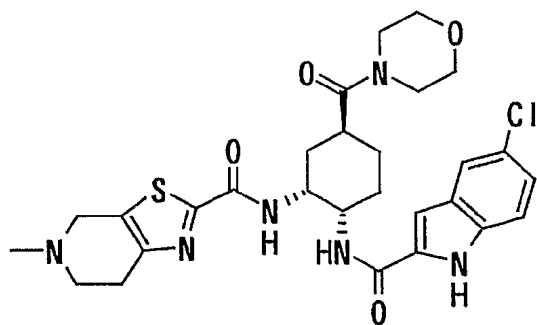
実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物とピロリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45–2.10 (10H, m), 2.75–2.90 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.10–3.70 (H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.25–4.80 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.32 (1H, br,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, br,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 11.22 (1H, br. s), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 569 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 61] N-[(1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(4-モルホリニルカルボニル)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



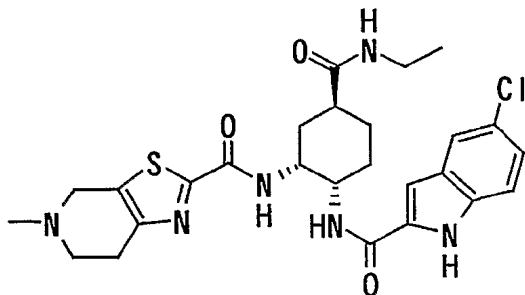


実施例 57 と同様の方法で、実施例 56 で得た化合物とモルホリンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–2.05 (6H, m), 2.75–3.70 (18H, m), 4.02–4.17 (1H, m), 4.55–4.69 (1H, m), 7.05 (1H, br. s), 7.17 (1H, br,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, br. s), 8.35 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 585 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 62] N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [ (エチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



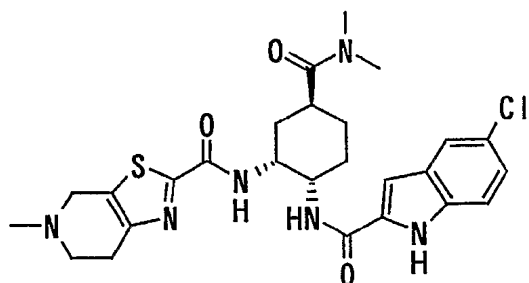
実施例 58 で得た化合物 (150 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3

m l) に溶解し、N-エチルアミン 塩酸塩 (119 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (79 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (112 mg)、トリエチルアミン (326  $\mu$  l) を加え、室温で4日攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=47:3) で精製した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (171  $\mu$  l) を加え、溶媒を減圧下留去した。残さにメタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (74 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.57-2.02 (6H, m), 2.33-2.38 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.17-3.20 (2H, s), 3.45-3.70 (2H, m), 4.10-4.17 (1H, m), 4.40-4.69 (3H, m), 7.04 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.78-7.81 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 8.40 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.23 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 543 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例63] N-{ (1R, 2S, 5S) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



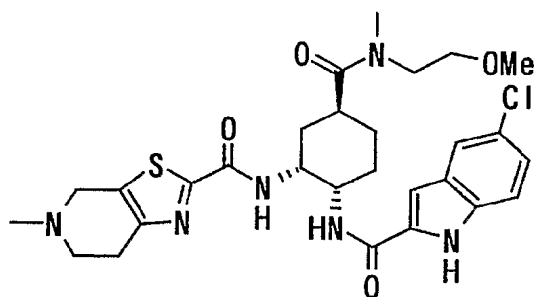
実施例 58 で得た化合物 (900 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩 (304 mg, )、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (262 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (369 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (1.83 ml) を加え、室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=47:3) で精製した。得られた白色固体を塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (1.49 ml) を加え、溶媒を減圧下留去した。残さにメタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (777 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -53.9^\circ$  (18°C,  $c = 0.505$ , メタノール) .

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.10–3.75 (4H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 4.35–4.75 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J = 8.7$ , 2.1 Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.67 (1H, s), 8.30–8.45 (2H, m), 11.63 (1H, br), 11.78 (1H, s) .

MS (FAB)  $m/z$  : 543 ( $M+H$ ) $^+$ .

〔実施例 6 4〕 N-((1R, 2S, 5S)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{{[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

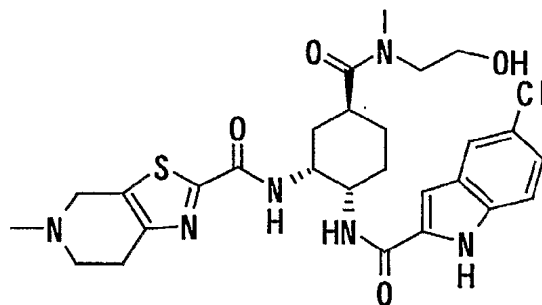


実施例 5 7 と同様の方法で、実施例 5 8 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.99 (6H, m), 2.80, 3.01 (3H, each s), 2.91 (3H, s), 3.03 (1H, br. s), 3.16 (2H, s), 3.23 (3H, s), 3.35–3.67 (6H, m), 4.09–4.16 (1H, m), 4.43–4.67 (3H, m), 7.04–7.06 (1H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, br. s), 8.29–8.41 (2H, m), 11.59 (1H, br. s), 11.80 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔実施例 6 5〕 N-((1R, 2S, 5S)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{{[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

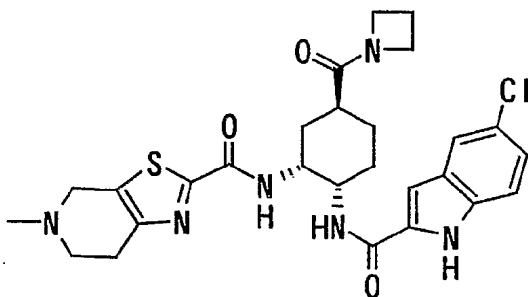


実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.55 (1H, m), 1.74–1.84 (3H, m), 1.94–1.97 (2H, m), 2.67, 3.02 (3H, each s), 2.91 (3H, s), 3.10–3.68 (9H, m), 4.11–4.13 (1H, m), 4.43–4.66 (4H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.34–8.40 (2H, m), 11.47 (1H, br. s), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 573 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 66] N-((1R, 2S, 5S)-5-(1-アゼチジニルカルボニル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

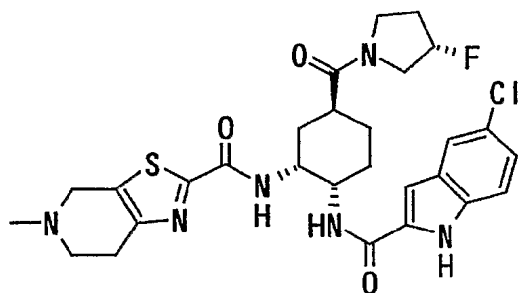


実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物とアゼチジン 塩酸塩が

ら標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.55 (1H, m), 1.65–1.82 (3H, m), 1.88–2.01 (2H, m), 2.16 (2H, quint.,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.17–3.67 (5H, m), 3.82 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 4.02–4.14 (3H, m), 4.43–4.67 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, br. s), 8.31 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.41 (1H, br. s), 11.80 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$ : 555 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例67] N-( (1R, 2S, 5S) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -5- { [ (3S) -3-フルオロピロリジン-2-イル) カルボニル] シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



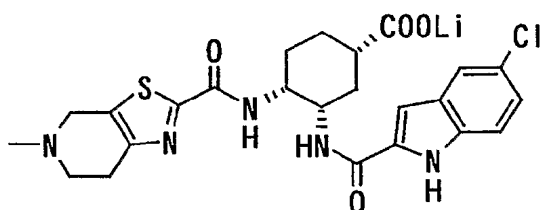
実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物と (S) -3-フルオロピロリジン (Synlett., 1995年, 55頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.23–3.77 (22H, m), 4.11–4.16 (1H, m), 4.58–4.51 (1H, m), 5.23–5.42 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.3

4-8. 37 (2H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 (M+H)<sup>+</sup>.

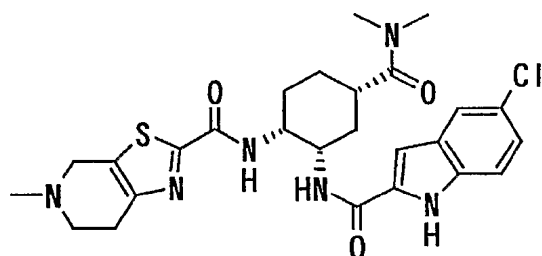
[実施例68] (1R\*, 3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 リチウム塩



実施例51で得た化合物(1.20g)をテトラヒドロフラン(32ml)に溶解し、氷冷下、水酸化リチウム(60.8mg)、水(4ml)を順次加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物(1.12g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.55-1.70 (2H, m), 1.70-2.05 (4H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.25-2.40 (4H, m), 2.50-2.80 (4H, m), 3.45-3.65 (3H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m).

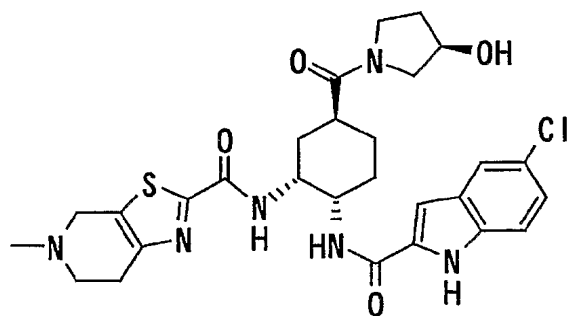
[実施例69] N-{(1R\*, 2S\*, 4S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 57 と同様の方法で、実施例 68 で得た化合物とジメチルアミン  
塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–1.60 (2H, m), 1.65–1.80 (2H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.90–3.05 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.15–3.75 (4H, m), 4.25–4.75 (4H, m), 7.02 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 11.20 (1H, br), 11.79 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$  : 543 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 70] N-((1R, 2S, 5S)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジニル]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩





1) 参考例 58 で得た化合物 (1.18 g) をメタノール (12 ml) に溶解し、1 規定塩酸 (240  $\mu$ l) および水酸化パラジウム (221 mg) を加え、水素を導入し室温で 4.5 時間常圧接触還元を行なった。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮乾固し、粗製の (3R) - 3 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} ピロリジン 塩酸塩 (984 mg) を得た。

得られた生成物 (249 mg)、実施例 58 で得た化合物 (295 mg)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 (126 mg) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (87 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解した。氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (450  $\mu$ l) を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 3 : 97) に付し、N - ((1R, 2S, 5S) - 5 - [((3R) - 3 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} ピロリジニル) カルボニル] - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド (248 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06 (9H, s), 1.50 - 1.60 (1H, m), 1.75 - 2.10 (5H, m), 2.20 - 2.50 (2H, m), 2.54 (3H, d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ ), 2.60 - 3.00 (5H, m), 3.30 - 3.80 (6H, m), 4.10 - 4.20 (1H, m), 4.40 - 4.70 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.15 - 7.25 (1H, m), 7.30 - 7.50 (8H, m), 7.60 - 7.70 (5H, m), 7.90 - 8.00 (1H, m), 9.38 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 823 ( $M+H$ ) $^+$ .

2) 上記の生成物 (240 mg) をピリジン (10 ml) に溶解し、氷冷下、フッ化水素・ピリジン (3.0 ml) を滴下し、0℃で4.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に酢酸 エチル エステル (80 ml) を加えて希釈し、希釈した反応液を氷に注いだ。この溶液に炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性とした後、分液操作を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=1:19→1:9) に付した。得られた粗精製物を塩化メチレンおよびメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (225  $\mu$ l) を加えて一度乾固し、残さにメタノール-ジエチルエーテルを加えて固化し、標題化合物 (114 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.60 (1H, m), 1.70–2.10 (6H, m), 2.75–2.85 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.10–3.80 (8H, m), 4.10–5.10 (6H, m), 7.05 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.30–8.45 (2H, m), 11.10–11.40 (1H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 585 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例71] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5,5-ジメトキシシクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4,4-ジメトキシシクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例2と同様の方法で、参考例118で得た化合物と参考例10で得た化合

物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.11–2.15 (1H, m), 2.21–2.25 (1H, m), 2.41–2.43 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.70–2.75 (1H, m), 2.81–2.88 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.49 (1H, s), 3.58 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 3.71 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 3.87–3.93 (1H, m), 4.26–4.29 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 9.21 (1H, s).

[実施例72]  $\text{N-((1R}^*, 2\text{S}^*)\text{-2-}\{[(5\text{-クロロインドール-2-イル)カルボニル}]アミノ\}\text{-5-オキソシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン-2-カルボキサミド}$  または  $\text{N-((1R}^*, 2\text{S}^*)\text{-2-}\{[(5\text{-クロロインドール-2-イル)カルボニル}]アミノ\}\text{-4-オキソシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン-2-カルボキサミド}$

実施例71で得た化合物 (100mg) をクロロホルム (2ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5ml) および水 (0.5ml) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=19:1) で精製した。得られた無色固体をメタノール (4ml) に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (0.38ml) を加え、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (35mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.83–1.90 (1H, m), 2.08

−2. 10 (1H, m), 2. 28−2. 32 (1H, m), 2. 50−2. 59 (1H, m), 2. 87 (3H, s), 2. 96 (1H, t, J=13. 0 Hz), 3. 06−3. 10 (2H, m), 3. 33−3. 36 (3H, m), 4. 02−4. 04 (2H, m), 4. 55−4. 57 (2H, m), 7. 03 (1H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 69 (1H, s), 8. 43 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 91 (1H, d, J=8. 8 Hz), 11. 75 (1H, s).

[実施例73] N−[(1R\*, 2S\*)−2−{[(5−クロロインドール−2−イル)カルボニル]アミノ}−5−(ヒドロキシミノ)シクロヘキシル]−5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ[5, 4−c]ピリジン−2−カルボキサミド または N−[(1R\*, 2S\*)−2−{[(5−クロロインドール−2−イル)カルボニル]アミノ}−4−(ヒドロキシミノ)シクロヘキシル]−5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ[5, 4−c]ピリジン−2−カルボキサミド

実施例72で得た化合物(133mg)をピリジン(8ml)とメタノール(8ml)の混合溶媒に溶解し、塩酸ヒドロキルアミン(30mg)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに水を加え、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=97：3→17：3)で精製し、標題化合物(131mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 43−1. 86 (3H, m), 1. 98−2. 03 (1H, m), 2. 26−2. 30 (1H, m), 2. 45 (3H, s), 2. 47−2. 51 (1H, m), 2. 67−2. 71 (1H, m), 2. 78−2. 86 (3H, m), 3. 86−3. 43 (2H, m), 4. 16−4. 24 (2H, m), 6. 85 (1H, s), 7. 13−7. 16 (1H, m), 7.

2.0–7.24 (1H, m), 7.46, 7.50 (total 1H, s), 7.56–7.64 (2H, m), 9.59, 9.62 (total 1H, s).

[実施例74] N-(7R\*, 8S\*)-8-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-7-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-(7R\*, 8S\*)-7-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-8-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例2と同様の方法で、参考例120で得た化合物と参考例10で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.69–1.87 (6H, m), 2.14–2.17 (1H, m), 2.30–2.32 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.70–2.75 (1H, m), 2.81–2.89 (2H, m), 3.58 (1H, d, J=15.4Hz), 3.72 (1H, d, J=15.4Hz), 3.89–3.91 (1H, m), 3.99 (4H, s), 4.37–4.40 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=2.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.30 (1H, d, J=8.8Hz), 7.38 (1H, d, J=7.3Hz), 7.62 (1H, d, J=2.0Hz), 9.15 (1H, s).

[実施例75] N-[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]

ピリジン-2-カルボキサミド

1) 参考例124で得た化合物(2.21g)を塩化メチレン(30ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(6ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、真空ポンプで乾燥した後、N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸(500mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(593mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(473mg)およびN-メチルモルホリン(2.8ml)を加え、室温で10時間攪拌した。さらに5-クロロインドール-2-カルボン酸(242mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(237mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(189mg)を加え、4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルエステルおよび酢酸エチルエステルとテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=97:3→4:1)で精製し、N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド(368mg)及びN-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド(300mg)を得た。

2) 上記の反応で得られた一方のN-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミドまたはN-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミドと参考例10で得た化合物から、実施例2と同様の方法で、標題化合物(メトキシイミノ基部分のsynおよびanti異性体混合物)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.84-2.00 (3H, m), 2.26-2.

5.6 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.80–2.83 (4H, m), 3.57 (1H, q,  $J=15.4$  Hz), 3.70 (1H, q,  $J=15.4$  Hz), 3.84, 3.85 (total 3H, s), 4.08–4.14 (1H, m), 4.26–4.30 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46–7.48 (2H, m), 7.56 (1H, m), 9.42, 9.55 (total 1H, s).

[実施例76] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体A) または N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体A)

1) 実施例75の1)と同様の方法で、参考例125で得た(1R\*, 2S\*)体 (立体異性体A)のtert-ブトキシカルボニル基を除去した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と反応させることにより、N-((1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (立体異性体A) 及び N-((1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (立体異性体A)を得た。

2) 上記生成物と参考例10で得た化合物から、実施例2と同様の方法で、N-((1R\*, 2S\*)-5-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]

] ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体A) または N-((1R\*, 2S\*)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体A) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (9H, s), 1.55-1.61 (1H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.51 (2H, d, J=7.6 Hz), 2.68-2.76 (1H, m), 3.56 (1H, s), 3.57 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.72 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.71-3.81 (1H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.37-7.44 (7H, m), 7.59 (1H, s), 7.65-7.68 (6H, m), 9.30 (1H, s).

3) 上記の反応で得られた化合物から、実施例28の3)と同様の方法で標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.30 (2H, m), 1.45-1.64 (2H, m), 1.86 (1H, d, J=9.0 Hz), 1.98-2.03 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.66-2.73 (2H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 3.54 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.62 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.96-4.02 (2H, m), 4.78 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.00 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.54 (1H, d, J=7.8 Hz), 11.69 (1H, s).

[実施例77] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-ヒドロキシ-5-メチルシクロヘキシル)



－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン  
 －2－カルボキサミド（異性体A 1） または N－（（1R\*, 2S\*）－2－  
 { [（5－クロロインドール－2－イル）カルボニル] アミノ} －4－ヒドロキ  
 シ－4－メチルシクロヘキシル）－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ  
 チアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－カルボキサミド（異性体A 2）

実施例2と同様の方法で、参考例128で得た化合物に参考例10で得た化合  
 物を反応させて、標題化合物を得た。

異性体A 1：

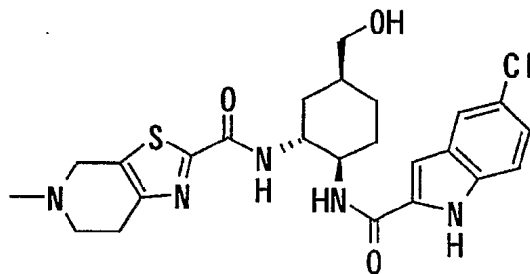
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.24 (3H, s), 1.33-1.82  
 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.67-3.64 (8H, m), 4.  
 02-4.10 (2H, m), 4.67 (1H, br. s), 7.02 (1H,  
 s), 7.13 (1H, d, J=8.6Hz), 7.38 (1H, d, J=8.  
 6Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0Hz), 8.21-8.26 (1H,  
 m), 8.59 (1H, d, J=8.1Hz), 11.73 (1H, br. s)  
 MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

異性体A 2：

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (3H, s), 1.33-1.79 (  
 4H, m), 2.33 (3H, s), 2.65-3.63 (8H, m), 3.8  
 8-3.94 (1H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 4.59 (1H,  
 br), 7.01 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=7.8Hz), 7.  
 38 (1H, d, J=8.6Hz), 7.67 (1H, s), 8.29 (1H,  
 br), 8.43 (1H, d, J=9.3Hz), 11.67 (1H, br)  
 MS (FAB) m/z: 502 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例78] N－[（1R\*, 2R\*, 5S\*）－2－{ [（5－クロロインド  
 ール－2－イル）カルボニル] アミノ} －5－（ヒドロキシメチル）シクロヘキ  
 シル]－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピ

リジン-2-カルボキサミド

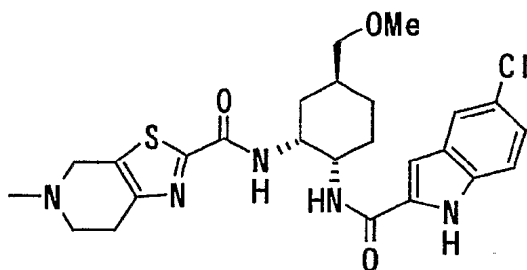


実施例 49 と同様にして、参考例 129 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.42–1.90 (5H, m), 2.07–2.26 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.67–2.95 (4H, m), 3.55–3.80 (4H, m), 3.80–3.95 (1H, m), 4.13–4.25 (1H, m), 6.84 (1H, br. s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.23–7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, br. s), 9.29 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 502 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 79] N-[(1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(メトキシメチル)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

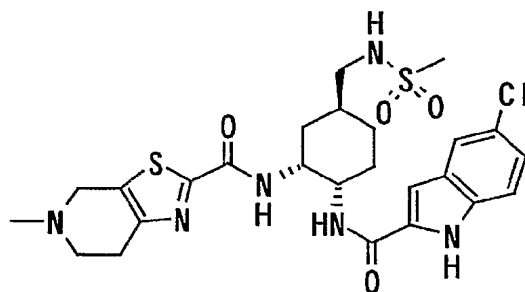


実施例 49 と同様にして、参考例 135 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で

処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20–1.38 (1H, m), 1.50–1.67 (2H, m), 1.88–2.03 (2H, m), 2.03–2.14 (1H, m), 2.21–2.32 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.75–2.95 (2H, m), 3.20–3.35 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.73 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 3.76 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 4.04–4.13 (1H, m), 4.53–4.62 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.49 (1H, br. s).

[実施例80] N-( (1R\*, 2S\*, 5S\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -5- { [(メチルスルホニル) アミノ] メチル} シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド



1) 参考例137で得た化合物 (437mg) をエタノール (5ml) に溶解し、室温にて4規定塩酸ジオキサン溶液 (5ml) を加え、13時間攪拌した。溶媒を留去し、残さをN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.7ml)、参考例10で得た化合物 (300mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (162mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (230mg) を加え、13時

間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝97：3）で精製し、N-（（1R\*, 2S\*, 5S\*）-5-（アジドメチル）-2-（[（5-クロロインドール-2-イル）カルボニル]アミノ}シクロヘキシル）-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド（330mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）δ：1.15-2.08（7H, m）, 2.33（3H, s）, 2.34-2.95（6H, m）, 3.64（2H, s）, 4.05-4.17（1H, m）, 4.36-4.47（1H, m）, 7.02（1H, s）, 7.15（1H, dd, J=8.8, 2.0Hz）, 7.40（1H, d, J=8.8Hz）, 7.67（1H, d, J=2.0Hz）, 8.02（1H, d, J=7.6Hz）, 8.44（1H, d, J=7.6Hz）, 11.8（1H, s）.

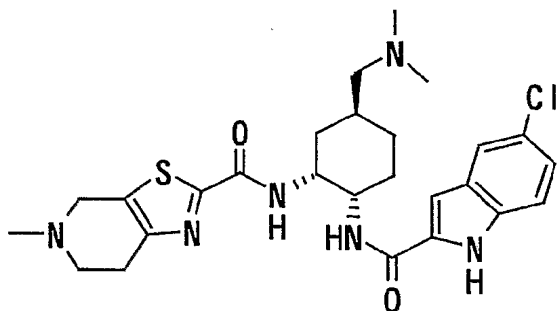
2) 上記の反応で得た化合物（300mg）をエタノール（8ml）に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温にて168時間攪拌した。不溶物をろ過し、溶媒を留去し粗製のN-（（1R\*, 2S\*, 5S\*）-5-（アミノメチル）-2-（[（5-クロロインドール-2-イル）カルボニル]アミノ}シクロヘキシル）-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド（150mg）をクロロホルム（6ml）に溶解し、氷冷下トリエチルアミン（0.2ml）、塩化メタンシルホニル（0.035ml）を加え、13時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝24

: 1) で精製し、標題化合物 (56 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18–1.34 (2H, m), 1.50–1.75 (4H, m), 1.90–2.30 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.78–2.90 (2H, m), 2.90–3.05 (6H, m), 3.20–3.30 (1H, m), 3.68–3.81 (2H, m), 3.98–4.08 (1H, m), 4.54–4.62 (1H, m), 6.10–6.19 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.89 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 579 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 81] N-{(1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩



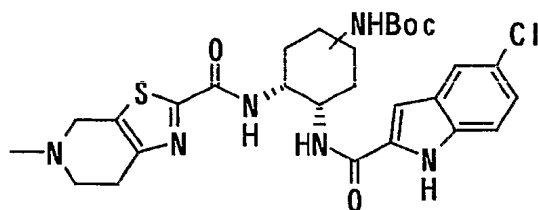
実施例 24 と同様の方法で、実施例 80 の 2) で得たアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.15–2.22 (7H, m), 2.40–2.65 (2H, m), 2.68–2.85 (6H, m), 2.92–3.08 (5H, m), 3.10–3.18 (2H, m), 4.08–4.20 (1H,

m), 4.35–4.51 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.14–7.20 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 8.25–8.42 (2H, m), 9.11 (1H, br. s), 9.89 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 529 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 82] (3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (異性体 B) および (3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (異性体 B)



参考例 140 で得た化合物 (立体異性体 B) (1.79 g) をテトラヒドロフラン (36 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.40 g) を加えて、水素気流下室温にて20時間攪拌した。触媒をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、残さをN, N-ジメチルホルムアミド (36 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 p-ニトロフェノール エステル (2.02 g) を加えて16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸 エチル エステルと水を加えて不溶物を濾取し、酢酸 エチル エステルで洗浄して粗製の (3R\*, 4S\*)-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}

ノ} シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (または (3R\*, 4S\*) -4-アミノ-3- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル) (異性体B1) (1.49 g) を得た。ろ液の有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=30:1→10:1) で精製し、(3R\*, 4S\*) -4-アミノ-3- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (または (3R\*, 4S\*) -3-アミノ-4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル) (異性体B2) (0.37 g) を得た。

実施例2と同様の方法で、上記の異性体B1と参考例10で得た化合物から標題化合物の一方を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.25-1.50 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-2.20 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-3.00 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 4.13 (1H, br. s), 4.43 (1H, br. s), 6.92 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $M+H$ ) $^+$ .

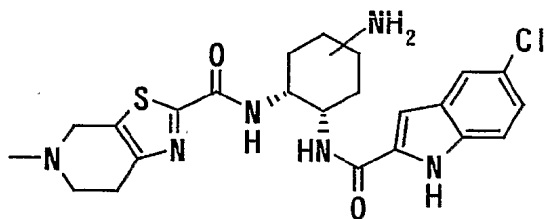
また、同様の方法で、上記の異性体B2から他方の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.15-1.30 (1H, m), 1.35 (9H, s), 1.45-1.60 (1H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.

3.4 (3H, s), 2.65–2.85 (4H, m), 3.55–3.70 (3H, m), 4.05–4.14 (1H, m), 4.40 (1H, br. s), 6.80 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.15–7.25 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 11.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 83] N-((1R\*, 2S\*)-5-アミノ-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (または N-((1R\*, 2S\*)-4-アミノ-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド) 塩酸塩 (立体異性体 B)



実施例 82 において異性体 B 1 から合成した化合物 (立体異性体 B) (1.1 g) を塩化メチレン (20 ml) に懸濁し、塩酸エタノール溶液 (20 ml) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをゲルろ過 (Sephadex LH-20, メタノール) で精製し、標題化合物 (1.05 g) を得た。

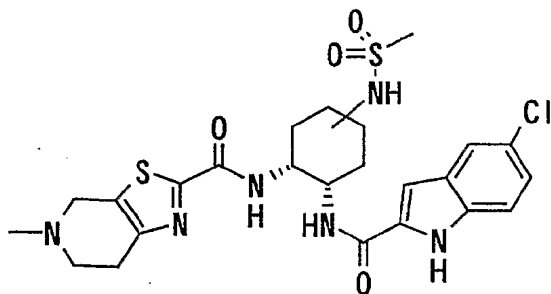
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.55–1.65 (1H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 1.95–2.20 (2H, m), 2.20–2.4



0 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.10–3.20 (1H, m), 3.20–3.50 (3H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 4.55–4.65 (1H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, s), 8.05–8.30 (3H, br), 8.40–8.50 (2H, m), 11.70–11.90 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 487 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例84] N-{(1R\*, 2S\*)-2-[[ (5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ]-5-[(メチルスルホニル)アミノ]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミドまたはN-{(1R\*, 2S\*)-2-[[ (5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ]-4-[(メチルスルホニル)アミノ]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体B)



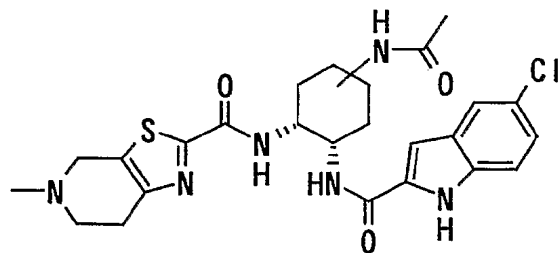
実施例83で得た化合物(0.20 g)を塩化メチレン(7 ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.16 ml)および塩化メタンサルホニル(28  $\mu$ l)を加えて室温にて20時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈した後、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=30

: 1 → 15 : 1) で精製し、標題化合物 (67.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–1.55 (1H, m), 1.65–1.85 (2H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.75–2.95 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.55–3.80 (3H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.15–7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.77 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 565 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 85]  $N-(1R^*, 2S^*)-5-(\text{アセチルアミノ})-2-\{[(5\text{-クロロインドール}-2\text{-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}\text{シクロヘキシル}-5\text{-メチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4-c]\text{ピリジン}-2\text{-カルボキサミド}$  または  $N-(1R^*, 2S^*)-4-(\text{アセチルアミノ})-2-\{[(5\text{-クロロインドール}-2\text{-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}\text{シクロヘキシル}-5\text{-メチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4-c]\text{ピリジン}-2\text{-カルボキサミド}$  (立体異性体 B)



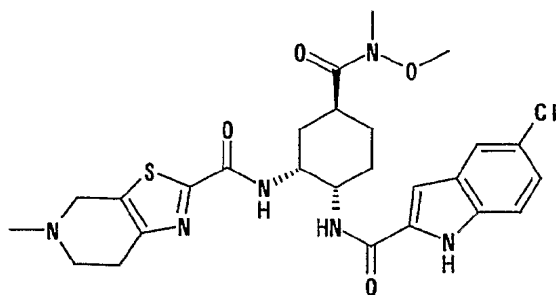
実施例 83 で得た化合物 (立体異性体 B) (0.20 g) を塩化メチレン (7 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.16 ml) および無水酢酸 (34  $\mu\text{l}$ ) を加えて室温にて 20 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンおよび水酸化ナトリウム水溶液を加えて不溶物を濾取した。濾液の有機層を分離して無水硫酸ナト

リウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１５：１→１０：１）で精製し、標題化合物（０．１２ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : １．３５－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．５５－１．７０（１Ｈ，ｍ），１．８０（３Ｈ，ｓ），１．８０－２．０５（３Ｈ，ｍ），２．０５－２．２０（１Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｓ），２．８０－３．００（４Ｈ，ｍ），３．７５－４．００（３Ｈ，ｍ），４．１５－４．３０（１Ｈ，ｍ），４．４５－４．５５（１Ｈ，ｍ），７．０７（１Ｈ，ｓ），７．１７（１Ｈ，ｄｄ， $J=8.8, 1.0\text{ Hz}$ ），７．４１（１Ｈ，ｄ， $J=8.8\text{ Hz}$ ），７．６９（１Ｈ，ｓ），７．８９（１Ｈ，ｄ， $J=7.3\text{ Hz}$ ），８．２４（１Ｈ，ｄ， $J=8.1\text{ Hz}$ ），８．３１（１Ｈ，ｄ， $J=7.3\text{ Hz}$ ），１１．７７（１Ｈ，ｓ）．

$\text{MS (FAB)} m/z$  : ５２８ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ．

〔実施例８６〕  $\text{N}-((1\text{R}, 2\text{S}, 5\text{S})-2-\{[(5\text{-クロロインドール}-2\text{-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}-5-\{[\text{メトキシ(メチル)アミノ}]\text{カルボニル}\}\text{シクロヘキシル})-5\text{-メチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン}-2\text{-カルボキサミド}$  塩酸塩



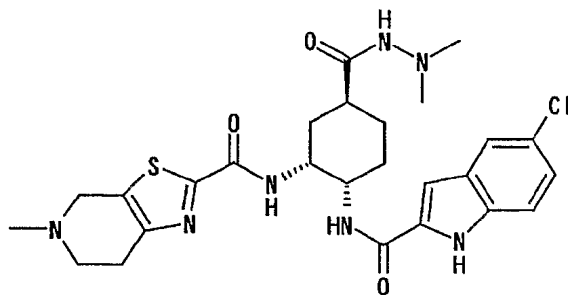
実施例５８で得た化合物（２５０ｍｇ）を $\text{N, N}$ -ジメチルホルムアミド（５ｍｌ）に溶解し、 $\text{N, O}$ -ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩（１４２ｍｇ）、１-（３-ジメチルアミノプロピル）-３-エチルカルボジイミド 塩酸塩（１

11 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(89 mg)、N-メチルモルホリン(213 ml)を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=47：3→23：2)にて精製し、無色アモルファス状固体(179 mg)を得た。これをメタノール-テトラヒドロフランに溶かし、1規定塩酸エタノール溶液(960 ml)を加え、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.57–1.91 (4H, m), 1.96–2.00 (1H, m), 2.10–2.21 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.93–3.03 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.10–3.28 (2H, m), 4.16–4.19 (1H, m), 4.50–4.52 (1H, m), 4.69 (1H, br. s), 7.06 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.33 (1H, br. s), 8.41 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.81 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 559 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例87] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(2,2-ジメチルヒドラジノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

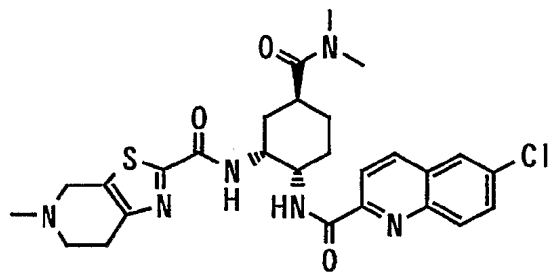


実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物と N, N-ジメチルヒド  
ラジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.49–1.54 (1H, m), 1.76–1.81 (2H, m), 1.89–1.93 (2H, m), 2.07–2.17 (1H, m), 2.33–3.60 (14H, m), 4.15–4.19 (1H, m), 4.40–4.47 (2H, m), 4.70–4.72 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.17–8.22 (1H, m), 8.41–8.43 (1H, m), 11.80 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 558 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 88] 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルア  
ミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチ  
アゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシ  
ル)-2-キノリンカルボキサミド 塩酸塩

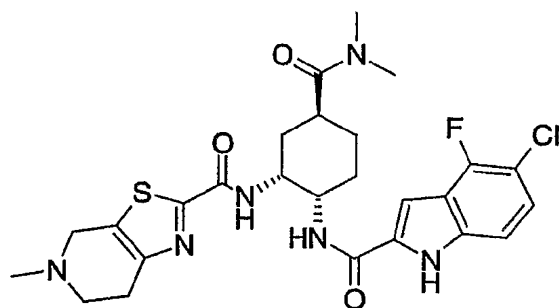


実施例 49 と同様の方法で参考例 145 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.75–1.90 (3H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.00–2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10–3.30 (5H, m), 3.56 (1H, br), 4.10–4.20 (1H, m), 4.40–4.70 (2H, m), 7.88 (2H, s), 8.15 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, s), 8.52 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 555 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 89] N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [ (5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

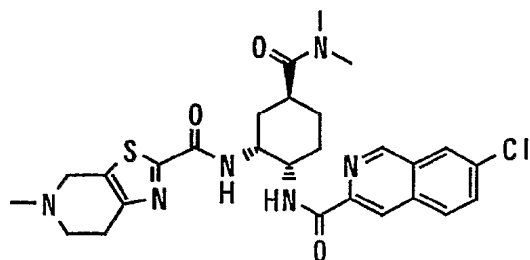


参考例 9 1 と同様の方法で参考例 1 4 4 で得た化合物と参考例 2 7 4 で得た化合物を縮合させて得られた化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、続いて参考例 1 0 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 2 4 – 1. 9 8 (6 H, m), 2. 3 3 – 3. 3 3 (6 H, m), 2. 8 1 (3 H, s), 2. 9 0 (3 H, s), 2. 9 9 (3 H, s), 4. 1 2 (1 H, br. s), 4. 3 0 – 4. 7 0 (1 H, m), 4. 6 0 (1 H, br. s), 7. 2 1 (1 H, s), 7. 2 7 (2 H, br. s), 8. 3 7 (1 H, d,  $J=8. 1 \text{ Hz}$ ), 8. 4 3 (1 H, d,  $J=7. 6 \text{ Hz}$ ), 12. 1 1 (1 H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 5 6 1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

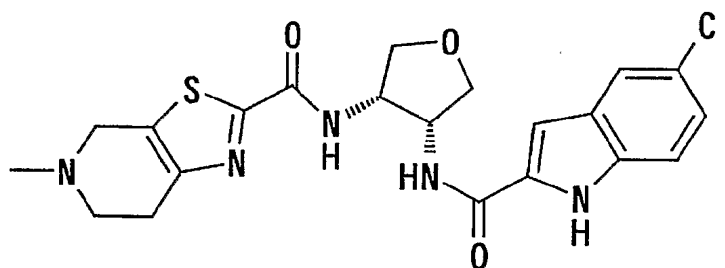
[実施例 9 0] 7-クロロ-N-( (1 S, 2 R, 4 S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 49 と同様の方法で参考例 146 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.65 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.95–2.10 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.40 (3H, m), 3.70–3.80 (1H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.40–4.60 (2H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 7.83–7.93 (1H, m), 8.26 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.85–9.00 (2H, m), 9.30–9.40 (1H, m). MS (FAB)  $m/z$ : 555 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 91] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}テトラヒドロフラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 172 で得た化合物 (0.12 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、参考例 10 で得た化合物 (0.1 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (78 mg)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (0.2 g) を順次加え、室温で 1 日間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルム：メタノール (9:1) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、有

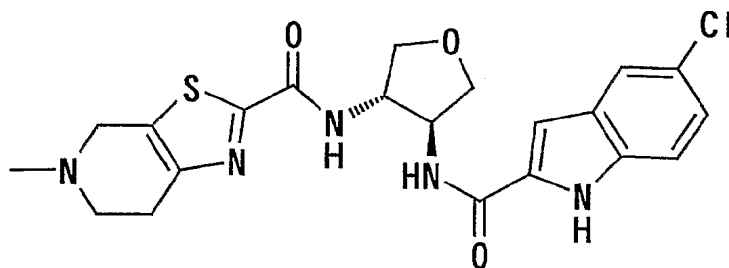


機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝95：5）にて精製し、標題化合物の遊離塩基を得、塩酸エタノール溶液で処理し標題化合物（0.1 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 2.70–2.90 (4H, m), 3.67 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.86 (1H, dd,  $J=9.2, 6.3\text{ Hz}$ ), 3.97 (1H, dd,  $J=9.7, 4.1\text{ Hz}$ ), 4.15 (1H, dd,  $J=9.7, 5.8\text{ Hz}$ ), 4.24 (1H, dd,  $J=9.2, 7.0\text{ Hz}$ ), 4.75–4.89 (1H, m), 4.92–5.03 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.20 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.35–7.43 (1H, m), 7.58 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.38 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 460 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例92] N-((3S, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}テトラヒドロフラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



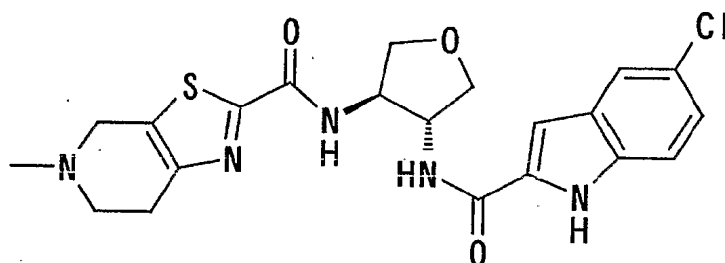
参考例183で得た化合物から、参考例172および実施例91の方法に準じて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J$

= 5.3 Hz), 2.93 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.72 (2H, s), 3.78–3.89 (2H, m), 4.31 (1H, dd, J = 9.2, 7.3 Hz), 4.41–4.56 (2H, m), 4.63–4.75 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35–7.46 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.38 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 460 ( $M+H^+$ ).

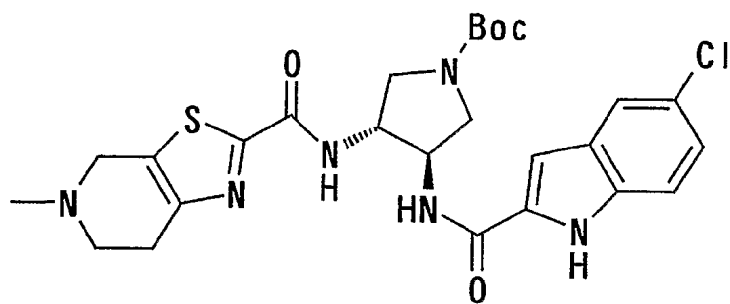
[実施例 93] N-((3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}テトラヒドロフラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 187 で得た化合物から、参考例 172 および実施例 91 の方法に準じて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  および MS (FAB): 鏡像体である実施例 92 と一致。

[実施例 94] (3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



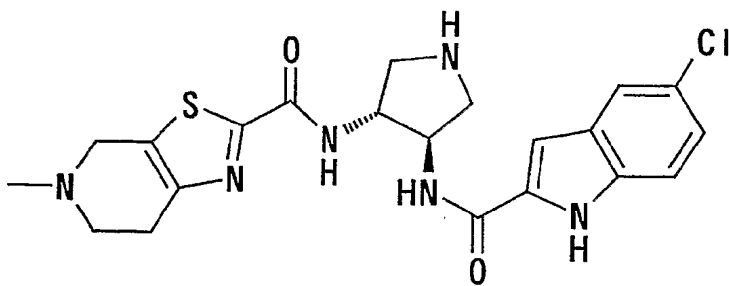
参考例 193 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 の方法に準じて、標題化合物を得た。

融点：190–192℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 2.46 (3H, s), 2.74–2.81 (4H, m), 3.24–3.37 (2H, m), 3.54–3.70 (2H, m), 3.96–4.00 (1H, m), 4.15–4.23 (1H, m), 4.50–4.65 (1H, m), 4.77–4.82 (1H, m), 6.79, 6.87 (total 1H, each s), 7.12–7.95 (5H, m), 9.91, 9.97 (total 1H, each s).

MS (FAB)  $m/z$ : 559 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 95] N-((3R, 4R)-4-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



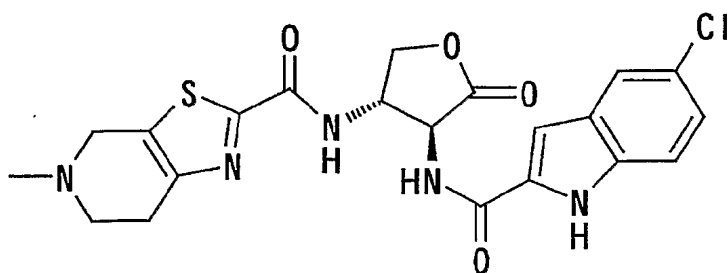
実施例 9 4 で得た化合物 (170 mg) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し室温にてトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え 1 時間攪拌した。濃縮後、クロロホルムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水＝7：3：1, 下層) にて精製し、目的物に塩酸メタノールを加え塩酸塩とし標題化合物 (90 mg) を得た (NMR は遊離塩基にて測定)。

融点：248－250℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 2.70－2.80 (4H, m), 2.97－3.05 (2H, m), 3.46－3.68 (4H, m), 4.49－4.52 (1H, m), 4.60－4.65 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.05－7.08 (1H, m), 7.20 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, s), 7.89 (2H, br), 10.51 (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$ : 459 ( $M+H^+$ )。

[実施例 9 6] N-( (3S, 4S) -4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



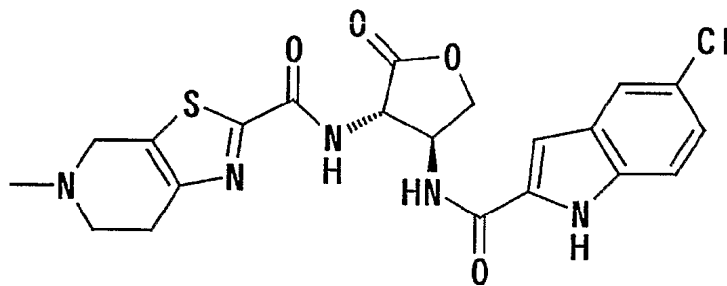
参考例 6 9 と同様にして、参考例 1 9 6 で得た化合物の *tert*-ブトキシカルボニル基を除去した後、実施例 9 1 と同様にして、参考例 1 0 で得た化合物と

反応させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.90 (3H, s), 3.02–3.17 (2H, m), 3.23–3.34 (4H, m), 4.20 (1H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 4.61 (1H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 4.92–5.01 (1H, m), 5.14–5.26 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.27 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.35 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 11.22–11.33 (1H, m), 11.89 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 474 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例97] N-( (3S, 4S)-4-{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



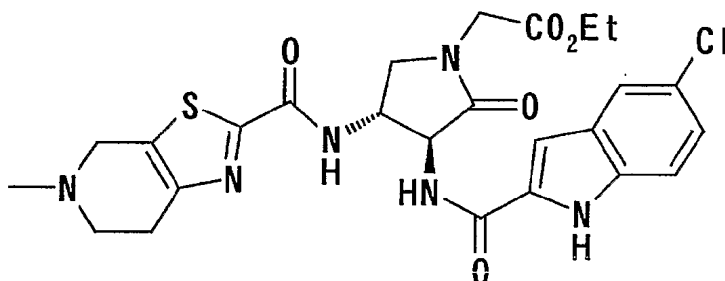
参考例69と同様にして、参考例197で得た化合物のtert-ブトキシカルボニル基を除去した後、実施例91と同様にして、5-クロロインドール-2-カルボン酸と反応させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.91–3.00 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.23 (1H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 4.40–4.53 (1H, m), 4.

9.6 (1H, dd,  $J=10.8, 5.2$  Hz), 5.16 (1H, dd,  $J=9.2, 7.3$  Hz), 7.01 (1H, s), 7.25 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.51–8.63 (1H, m), 9.22 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 474 ( $M+H^+$ ).

[実施例98] (3S, 4R)–2–(3–{[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}–4–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}–2–オキソピロリジン–1–イル)酢酸 エチル エステル 塩酸塩



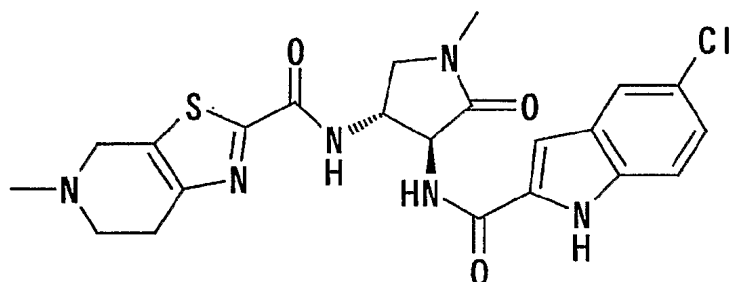
参考例199で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様にして標題化合物を得た (NMRは、遊離塩基にて測定)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.35 (3H, s), 2.71–2.84 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.40 (1H, d,  $J=10.3$  Hz), 3.61 (2H, d,  $J=10.8$  Hz), 3.84 (1H, dd,  $J=10.3, 5.6$  Hz), 4.01–4.23 (4H, m), 4.80–4.94 (1H, m), 5.04 (1H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.01 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.9

0 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 11.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 559 ( $M+H^+$ ).

[実施例99] N-( (3R, 4S)-4-{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

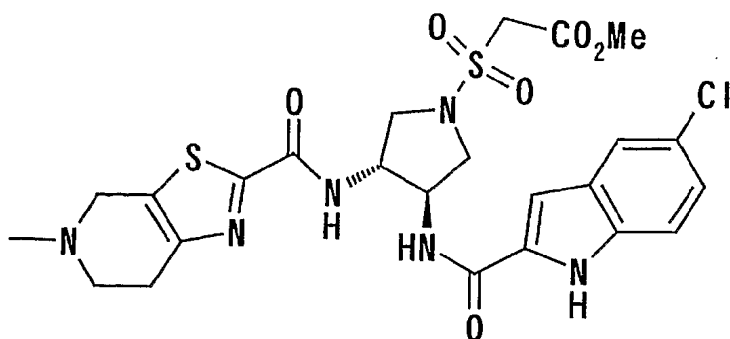


参考例201で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 2.77-2.82 (2H, m), 2.86-2.91 (5H, m), 3.69 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.39-4.54 (3H, m), 4.93-4.98 (1H, m), 6.98 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.05-7.34 (3H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.00 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z$ : 487 ( $M+H^+$ ).

[実施例100] 2- [ ( (3R, 4R)-3-{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)スルホニル]酢酸 メチル エステル



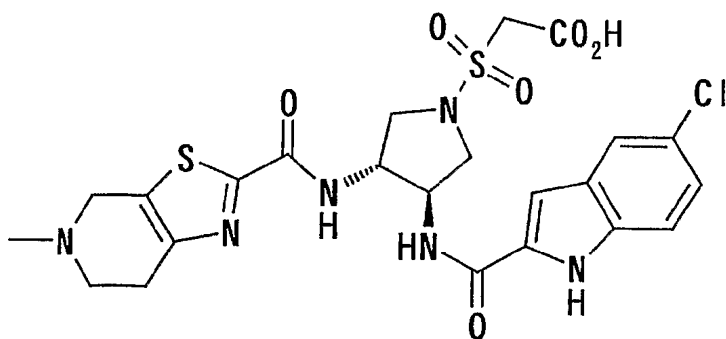
実施例 95 で得た化合物 (230 mg) およびトリエチルアミン (0.10 ml) を塩化メチレン (6.9 ml) に溶解し氷冷した。次いで、メトキシカルボニルメタンスルホンクロライド (Synthesis, 321 頁, 1975 年) (105 mg) を加え室温に戻し一晩撹拌した。クロロホルムで希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 20 : 1) にて精製後、メタノール - 水より粉末化することにより標題化合物 (150 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 2.76–2.86 (4H, m), 3.49–3.73 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.94–3.98 (1H, m), 4.08–4.11 (1H, m), 4.13 (2H, s), 4.69–4.72 (1H, m), 4.88–4.91 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.12–7.15 (1H, m), 7.27–7.28 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.81–7.86 (2H, m), 9.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 595 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 101] 2-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)スルホンイル]酢酸

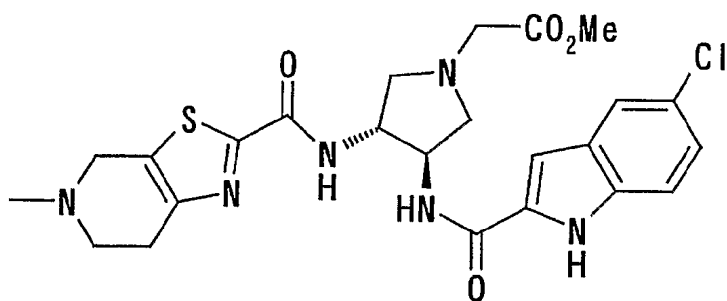




実施例 100 で得た化合物 (100 mg) をテトラヒドロフラン (4 ml) - 水 (1 ml) に溶解し、氷冷した。次いで、水酸化リチウム 1 水和物 (7.8 mg) を加え室温に戻し 4 時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液にて中和後、濃縮し析出物をろ取、水、50% エタノールにて洗浄、50℃にて一晩減圧乾燥することにより標題化合物 (87 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 2.92 (4H, s), 3.34–3.43 (4H, m), 3.76–3.85 (2H, m), 4.27 (each 1H, AB type d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.65–4.71 (1H, m), 4.78–4.84 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.87 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 11.83 (1H, s).

[実施例 102] 2-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)酢酸 メチル エステル

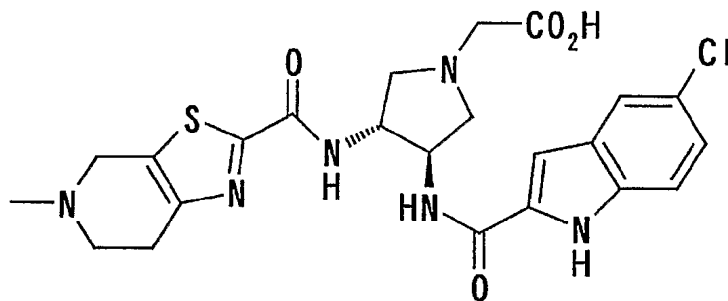


実施例 95 で得た化合物 (230 mg) および炭酸カリウム (90 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4.6 ml) に溶解し氷冷した。次いで、プロモ酢酸 メチル エステル (0.062 ml) を加え 45 分間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) にて精製後、メタノール-水より粉末化し、標題化合物 (190 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (2H, s), 2.48 (3H, s), 2.73–2.95 (4H, m), 3.34–3.42 (2H, m), 3.46 (2H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.67 (2H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 4.57–4.71 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.10–7.13 (1H, m), 7.31 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.77 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 10.22 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 531 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

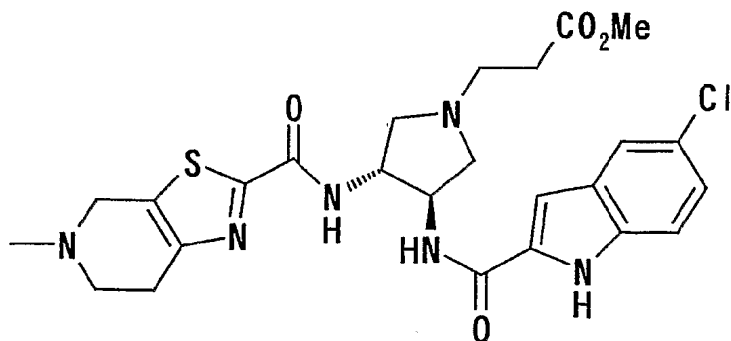
[実施例 103] 2-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)酢酸



実施例 102 で得た化合物から、実施例 101 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.69–2.87 (6H, m), 3.13 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 3.22 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 3.33 (each 1H, AB type d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.72 (2H, s), 4.53–4.60 (1H, m), 4.65–4.72 (1H, m), 7.16–7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.85 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.00 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, s).

[実施例 104] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸 メチル エステル

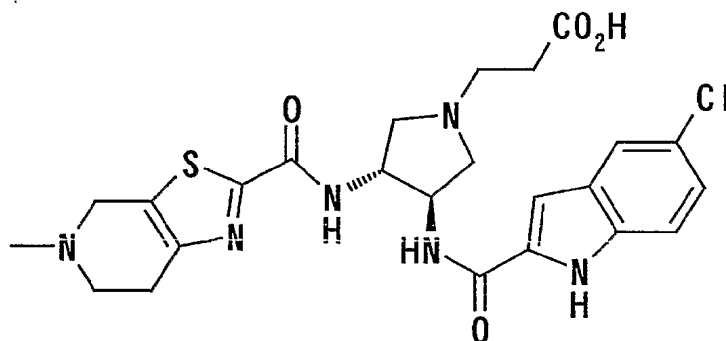


実施例 95 で得た化合物と 3-ブロモプロピオン酸 メチル エステルから、実施例 102 と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.96–2.20 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.61–2.96 (8H, m), 3.17–3.21 (2H, m), 3.62–3.72 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.46–4.49 (1H, m), 4.56–4.61 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.05–7.14 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.65–7.71 (2H, m), 10.02 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 545 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例105] 3-( (3R, 4R) -3- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -4- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピロリジン-1-イル) プロピオン酸

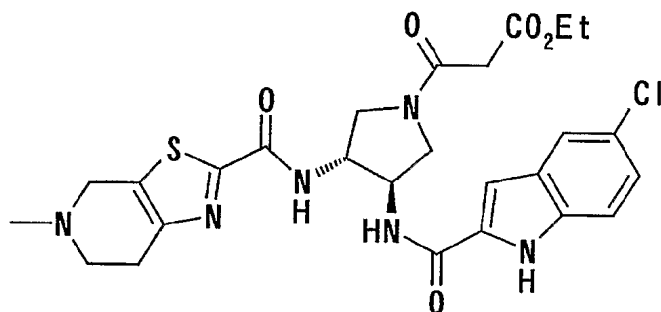


実施例104で得た化合物から、実施例101と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.38 (3H, s), 2.39–2.84 (10H, m), 2.93 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 3.65 (2H, s), 4.51–4.56 (1H, m), 4.63–4.68 (1H, m), 7.16–7.19 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.81 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.97 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.75 (1H, s).

[実施例106] 3-( (3R, 4R) -3- { [ (5-クロロインドール-2

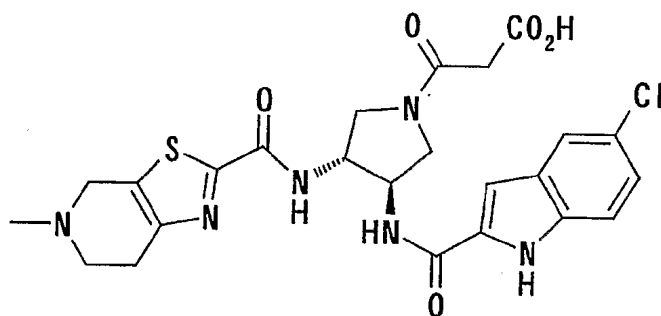
—イル) カルボニル] アミノ} —4— { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピロリジン-1-イル) —3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



実施例 95 で得た化合物とエチルマロニルクロライドから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.20 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.37 (3H, s), 2.73–2.75 (2H, m), 2.82–2.84 (2H, m), 3.35–3.38 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.68–3.83 (2H, m), 3.91–4.00 (2H, m), 4.10 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.61–4.84 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.73 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, s).

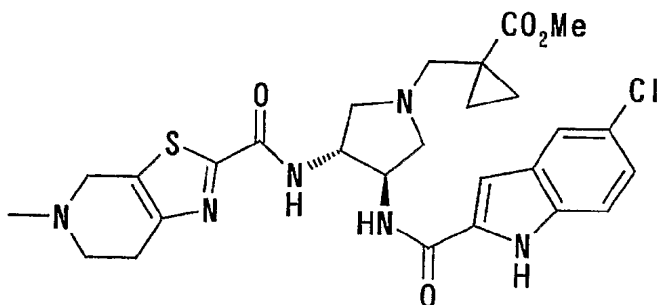
[実施例 107] 3-( (3R, 4R) -3- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} —4— { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピロリジン-1-イル) —3-オキソプロピオン酸



実施例 106 で得た化合物から、実施例 101 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.39 (3H, s), 2.77 (2H, s), 2.85 (2H, s), 3.29–3.55 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.82–4.01 (2H, m), 4.62–4.68 (1H, m), 4.77–4.86 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.75 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.81 (1H, s).

[実施例 108] 1-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)メチル]シクロプロパンカルボン酸 メチル エステル

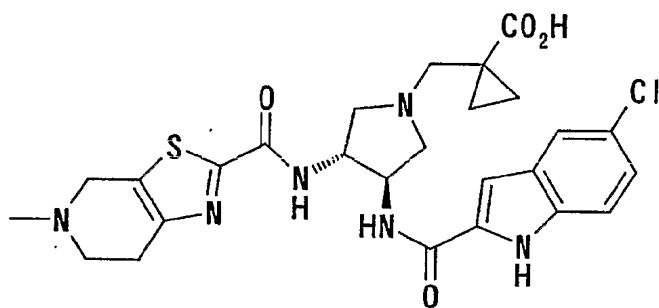


実施例 95 で得た化合物と 1-(ブロモメチル)シクロプロパンカルボン酸 メチル エステルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78–0.79 (2H, m), 1.24–1.26 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.62–2.88 (6H, m), 3.20–3.28 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.61–3.75 (4H, m), 4.45–4.62 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.12–7.15 (1H, m), 7.24–7.28 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 10.00 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 571 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

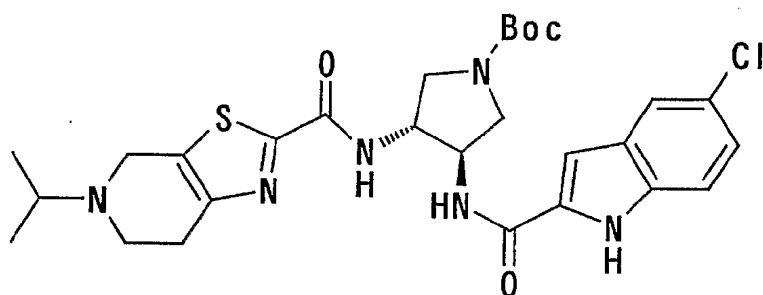
[実施例109] 1-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)メチル]シクロプロパンカルボン酸



実施例108で得た化合物から、実施例101と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.73–0.78 (2H, m), 1.04–1.07 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.65–2.84 (6H, m), 3.11–3.20 (4H, m), 3.64 (2H, s), 4.59–4.74 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.84 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 11.77 (1H, s).

[実施例 110] (3R, 4R) - 3 - { [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ} - 4 - { [(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ} ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

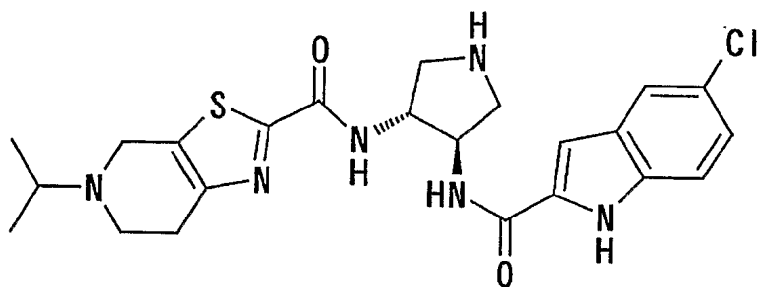


参考例 193 で得た化合物と参考例 148 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.12 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.47 (9H, s), 2.83-2.88 (4H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 3.75-3.81 (2H, m), 3.98 (1H, t, J=8.5 Hz), 4.15-4.35 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.85, 6.91 (total 1H, each s), 7.15-7.90 (5H, m), 9.41, 9.50 (total 1H, each s).

[実施例 111] N-((3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-3-イル)-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

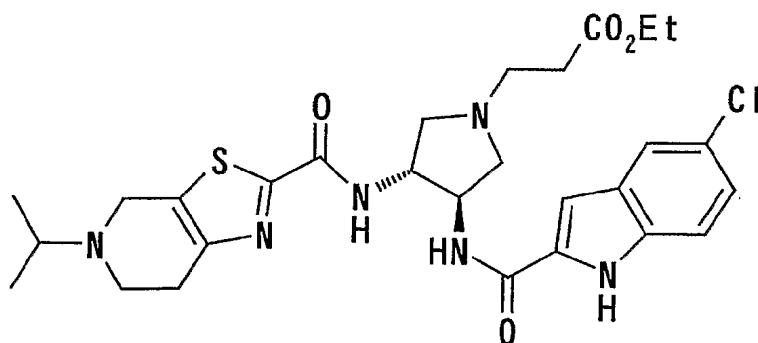




実施例 110 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 2.85 (4H, br. s), 2.96–3.05 (3H, m), 4.51–4.52 (1H, m), 4.76–4.80 (2H, m), 5.36–5.39 (2H, m), 5.53–5.58 (1H, m), 7.17–7.19 (1H, m), 7.27–7.31 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.64 (2H, br), 9.82 (1H, br).

[実施例 112] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸 エチル エステル



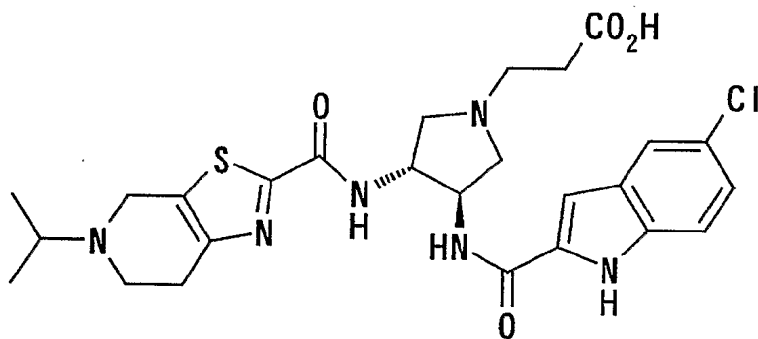
実施例 111 で得た化合物と 3-ブロモプロピオン酸 エチル エステルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (6H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.2

6 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.51 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.63 (1H, dd,  $J=9.5, 6.5\text{ Hz}$ ), 2.73–2.91 (6H, m), 2.95–3.02 (1H, m), 3.22 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.81 (each 1H, AB type d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.40–4.45 (1H, m), 4.52–4.59 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.17–7.19 (1H, m), 7.30–7.32 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, s), 9.56 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $M+H^+$ ).

[実施例 113] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸

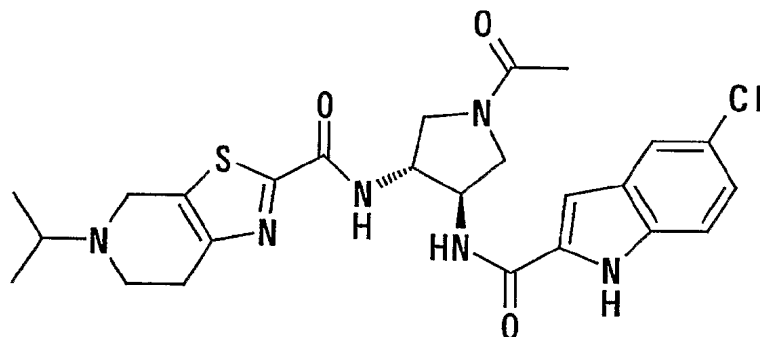


実施例 112 で得た化合物から、実施例 101 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.04 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.40 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.50 (4H, s), 2.60–2.74 (4H, m), 2.90–2.94 (2H, m), 3.02–3.06 (1H, m), 3.20–3.35 (2H, m), 4.50–4.53 (1H, m), 4.61–4.65 (1H, m), 7.15–7.18 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J=$

7. 5 Hz), 8. 90 (1H, d, J=8. 0 Hz), 11. 73 (1H, s).

[実施例 114] N-((3R, 4R)-1-アセチル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-3-イル)-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 111 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点: 254 - 258℃ (分解)

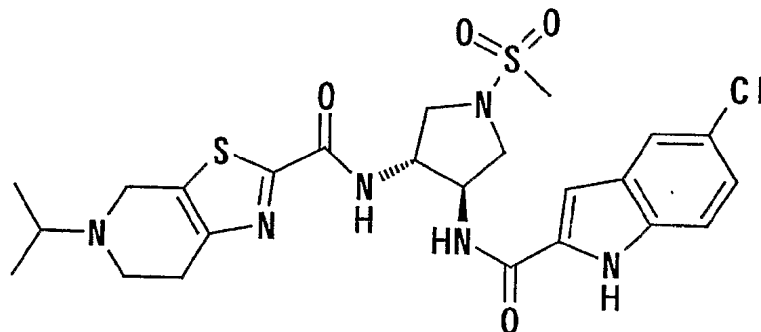
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 34-1. 37 (6H, m), 1. 96 (3H, s), 3. 30-3. 55 (5H, m), 3. 66-3. 82 (3H, m), 3. 95 (1H, q, J=8. 3 Hz), 4. 45-4. 82 (4H, m), 7. 15 (1H, s), 7. 18 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 41 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 71 (1H, s), 8. 75-8. 81 (1H, m), 9. 21 (1H, d, J=8. 0 Hz), 11. 32 (1H, br), 11. 83 (1H, d, J=7. 3 Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 529 ( $M+H^+$ ).

[実施例 115]

N-[(3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-5-イソプ

ロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



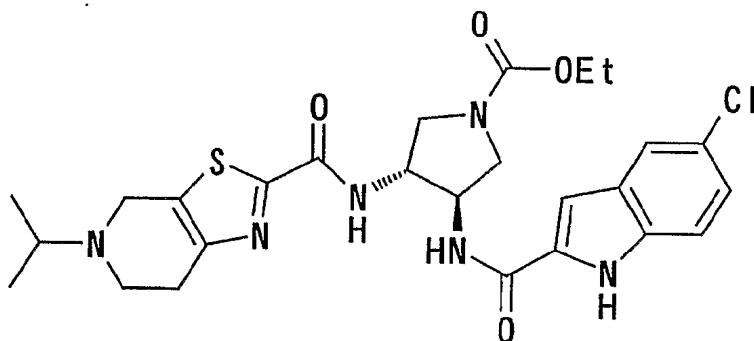
実施例 111 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：230-235℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.32-1.36 (6H, m), 3.32 (3H, s), 3.43-3.46 (5H, m), 3.68-3.75 (4H, m), 4.48 (1H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 4.83 (1H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.82 (1H, br), 9.20 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, br), 11.86 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  : 565 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 116] (3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩



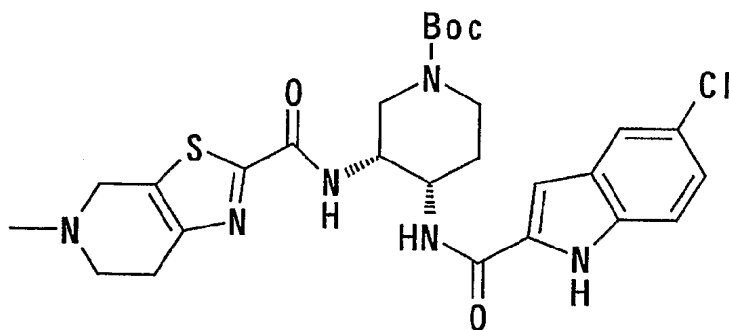
実施例 111 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 100 と同様に  
して標題化合物を得た。

融点：225－228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.20 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.31－1.37 (6H, m), 3.33－3.45 (5H, m), 3.66－3.75 (4H, m), 4.05 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.45－4.77 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, br), 11.83 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ) .

MS (FAB)  $m/z$  : 559 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

〔実施例 117〕 (3R\*, 4S\*) - 4 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



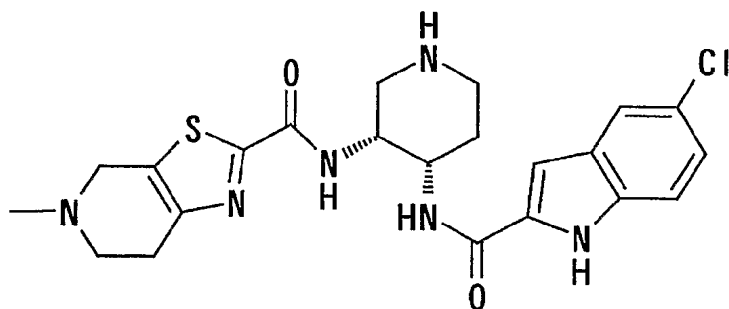
参考例 207 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

融点：152–154℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 1.62–1.80 (1H, m), 2.23–2.30 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–3.05 (5H, m), 3.10–3.25 (1H, m), 3.68–3.82 (2H, m), 4.15–4.45 (4H, m), 6.89 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, br. s), 8.21 (1H, br. s), 9.39 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 573 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[実施例 118] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



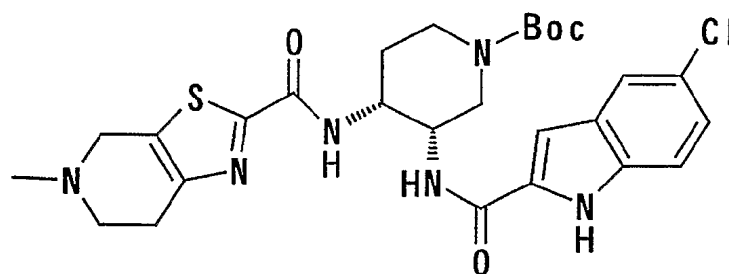
実施例 117 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

融点：240–258℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.85–2.00 (1H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.05–3.60 (7H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 4.10–4.52 (2H, m), 4.60–4.75 (2H, m), 7.10–7.21 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.50 (1H, br. d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.90–9.05 (2H, m), 9.27 (1H, br. s), 11.9 (1H, br. d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ) .

MS (ESI)  $m/z$  : 473 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 119] (3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



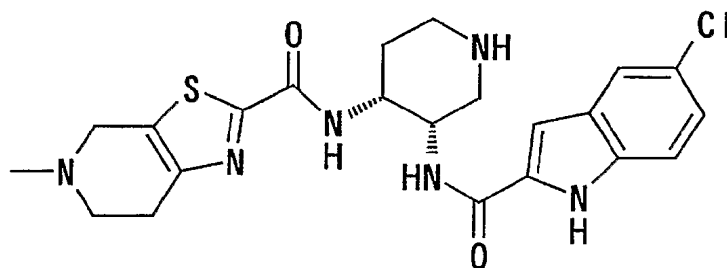
参考例 208 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

融点：187-189℃（分解）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.48 (9H, s), 1.72-1.90 (1H, m), 2.00 (1H, br. s), 2.00-2.10 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.23 (1H, t,  $J=10.8\text{ Hz}$ ), 3.35-3.50 (1H, m), 3.50-3.72 (2H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 10.17 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 573 ( $M+H^+$ ).

[実施例 120] N-( (3R\*, 4S\*) -3- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-4-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



実施例 119 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

融点：276-278℃（分解）.

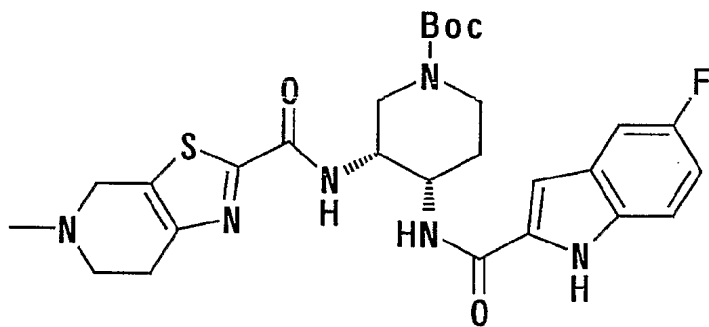
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.77-1.88 (1H, m), 2.40



−2.50 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.90−3.20 (4H, m), 3.30−3.50 (2H, m), 3.63 (1H, br. s), 4.33−4.47 (2H, m), 4.62−4.75 (2H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.48 (1H, br. s), 7.71 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 8.66 (1H, br. s), 8.95 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 9.20−9.30 (1H, m), 9.45−9.70 (1H, m), 11.61 (1H, s), 11.90 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 473 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例121] (3R\*, 4S\*) −4−{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ} −3−{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ} ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



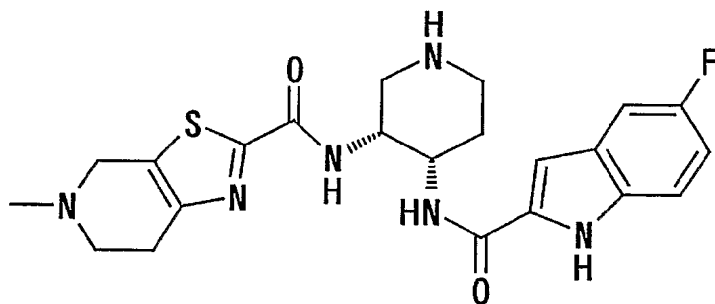
参考例209で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様にして標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 1.65−1.78 (1H, m), 2.23−2.32 (1H, br), 2.52 (3H, s), 2.78−3.03 (5H, m), 3.15−3.24 (1H, br), 3.68−3.82 (2H, br), 4.16−4.45 (4H, br), 6.91 (1H, s), 7.02 (1H, td,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.30 (1H, dd,

$J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$ ),  $7.34 (1\text{H}, \text{dd}, J = 9.0, 4.4 \text{ Hz})$ ,  $7.65 - 7.90 (1\text{H}, \text{br})$ ,  $8.10 - 8.40 (1\text{H}, \text{br})$ ,  $9.31 - 9.41 (1\text{H}, \text{br})$ .

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $M + H^+$ ).

[実施例122] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2塩酸塩



実施例121で得た化合物から、実施例95と同様にして標題化合物を得た。

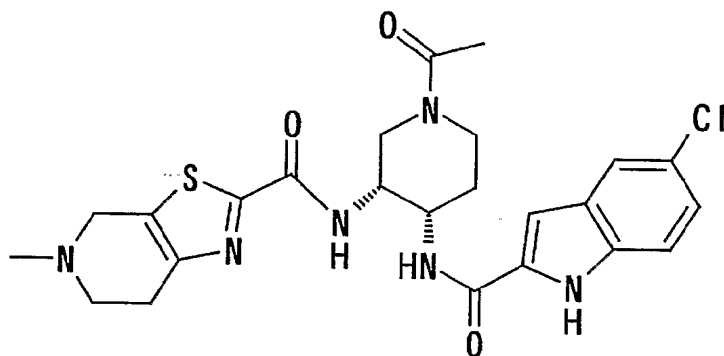
融点:  $236 - 245^\circ\text{C}$  (分解).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :  $1.85 - 1.98 (1\text{H}, \text{br})$ ,  $2.06 - 2.18 (1\text{H}, \text{br})$ ,  $2.89 (3\text{H}, \text{s})$ ,  $3.05 - 3.75 (8\text{H}, \text{s})$ ,  $4.34 - 4.54 (2\text{H}, \text{br})$ ,  $4.60 - 4.75 (2\text{H}, \text{br})$ ,  $7.04 (1\text{H}, \text{td}, J = 9.3, 2.4 \text{ Hz})$ ,  $7.15 (1\text{H}, \text{br. s})$ ,  $7.37 - 7.44 (2\text{H}, \text{m})$ ,  $8.46 (1\text{H}, \text{d}, J = 7.8 \text{ Hz})$ ,  $8.88 - 9.00 (1\text{H}, \text{br})$ ,  $9.09 - 9.27 (2\text{H}, \text{br})$ ,  $11.55 - 11.75 (1\text{H}, \text{br})$ ,  $11.76 - 11.84 (1\text{H}, \text{br})$ .

MS (FAB)  $m/z$ : 457 ( $M + H^+$ ).

[実施例123] N-((3R\*, 4S\*)-1-アセチル-4-{[(5-クロ

ロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-3-イル) -5-  
メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-  
カルボキサミド 塩酸塩



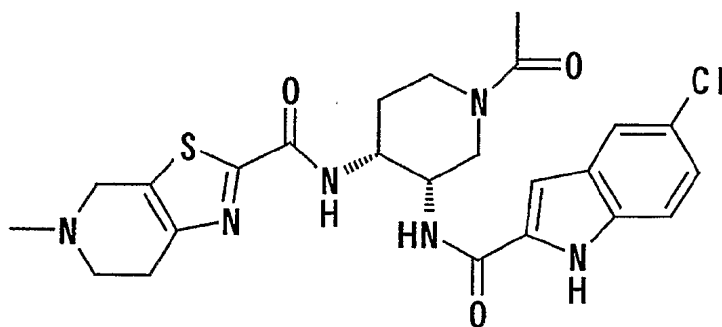
実施例 118 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：215-225℃ (分解) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65-1.85 (1H, m), 1.88, 2.06 (total 3H, each s), 1.90-2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00-3.30 (2H, m), 3.30-3.55 (2H, m), 3.60-3.90 (3H, m), 3.98-4.50 (4H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.23-8.53 (2H, m), 11.20-11.55 (1H, m), 11.85 (1H, br. d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ) .

MS (ESI)  $m/z$ : 515 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[実施例 124] N-((3R\*, 4S\*)-1-アセチル-3-{[(5-クロロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-4-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



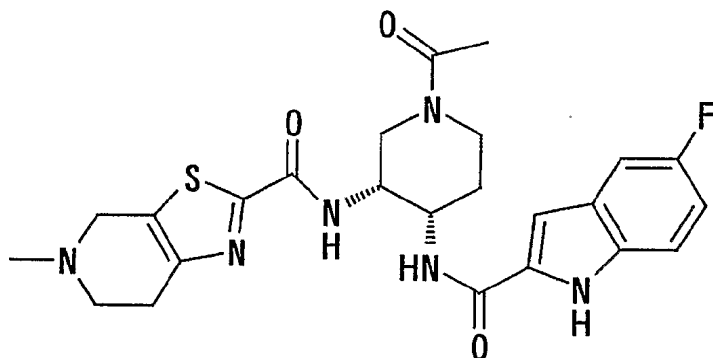
実施例 120 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：225－250℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65－1.80 (1H, m), 1.81, 2.05 (total 3H, each s), 2.00－2.20 (1H, m), 2.70－2.85 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.00－3.20 (2H, m), 3.20－3.50 (2H, m), 3.64 (1H, br. s), 3.78－4.30 (2H, m), 4.30－4.50 (3H, m), 4.55－4.75 (1H, m), 7.05－7.23 (2H, m), 7.38－7.48 (1H, m), 7.70－7.80 (1H, m), 7.79, 8.12 (total 1H, each d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.73, 8.83 (total 1H, each d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 11.20－11.50 (1H, m), 11.89, 11.92 (total 1H, each s).

MS (FAB)  $m/z$ : 515 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

〔実施例 125〕 N－（（3R\*, 4S\*）－1－アセチル－4－{〔（5－フルオロインドール－2－イル）カルボニル〕アミノ}ピペリジン－3－イル）－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ〔5, 4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



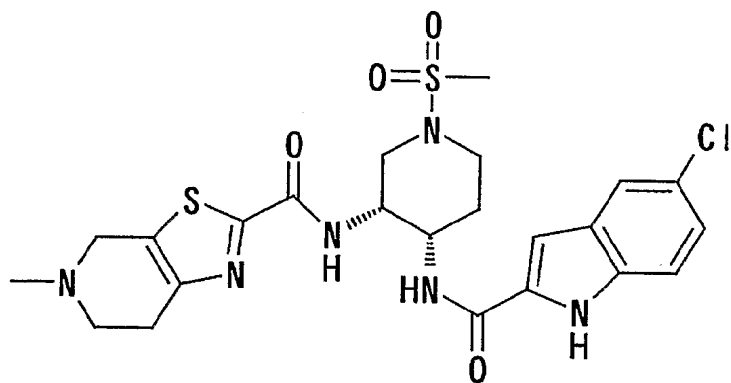
実施例 122 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：202℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.67–1.85 (1H, m), 1.87 (1.5H, s), 1.87–2.10 (1H, m), 2.06 (1.5H, s), 2.88–2.96 (3H, br. s), 3.05–3.30 (2H, m), 3.32–3.83 (5H, br), 3.97–4.33 (2H, m), 4.35–4.50 (2H, br), 4.67–4.78 (1H, br), 7.01–7.14 (2H, m), 7.38–7.44 (2H, m), 8.25–8.50 (2H, m), 10.85–11.15 (1H, br), 11.72–11.80 (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$  : 499 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 126] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



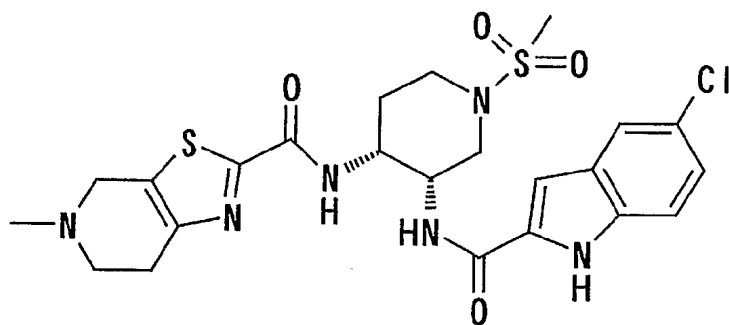
実施例 118 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：225－230℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.80－1.90 (1H, m), 2.05－2.15 (1H, m), 2.30－2.80 (5H, m), 2.85－3.80 (9H, m), 4.20－4.90 (4H, m), 7.08 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=8.7, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 8.02－8.20 (1H, m), 8.40－8.50 (1H, m), 11.00－11.60 (1H, m), 11.87 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 551 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 127] N-[(3R<sup>+</sup>, 4S<sup>+</sup>)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



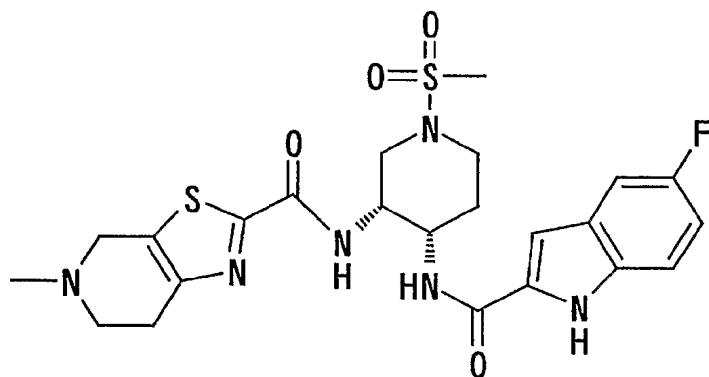
実施例 120 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：228－245℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.75－1.85 (1H, m), 2.25－2.40 (1H, m), 2.40－2.60 (2H, m), 2.76 (3H, br. s), 2.90 (3H, s), 2.93－3.05 (3H, m), 3.12 (1H, d,  $J=10.6\text{ Hz}$ ), 3.55－3.80 (2H, m), 4.25－4.40 (4H, m), 7.17 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 10.90－11.20 (1H, br. s), 11.89 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 551 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 128〕 N－〔(3R\*, 4S\*)－4－{〔(5－フルオロインドール－2－イル) カルボニル〕 アミノ}－1－(メチルスルホニル) ピペラジン－3－イル〕－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ〔5, 4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



実施例 122 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

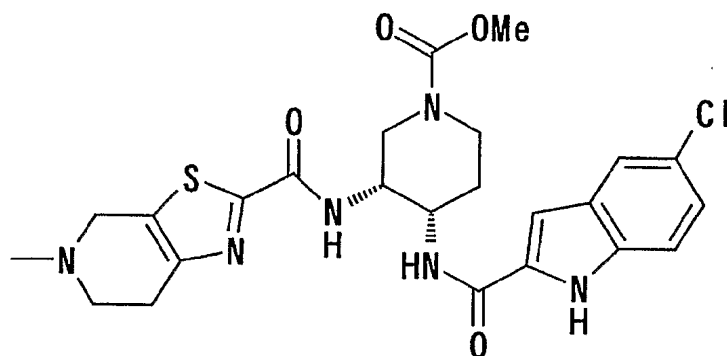
融点：216－250℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.80－1.90 (1H, m), 2.01－2.12 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.00－3.80 (8H, m), 4.28－4.53 (3H, m), 4.60－4.80 (1H, br), 7.01－7.12 (2H, m), 7.37－7.44 (2H, m), 8.00－8.18 (1H, br), 8.39－8.50 (1H, br), 11.00－11.60 (1H, br), 11.72－11.80 (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$  : 535 ( $M+H^+$ )。

[実施例 129] (3R\*, 4S\*)－4－{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}－3－{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 メチル エステル 塩酸塩





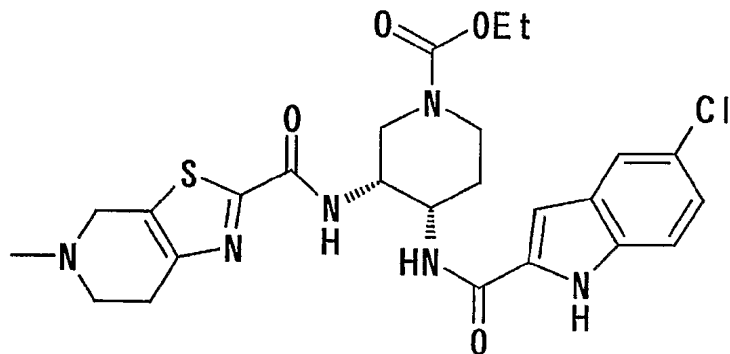
実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸メチルから、実施例 100 と同様に  
して標題化合物を得た。

融点：248－253℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.65－1.78 (1H, m), 1.88－2.03 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00－3.80 (9H, m), 3.80－3.90 (1H, m), 3.95－4.08 (1H, m), 4.20－4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, br. s), 8.41 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.29 (1H, br. s), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 531 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 130] (3R\*, 4S\*)－4－{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ }－3－{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩



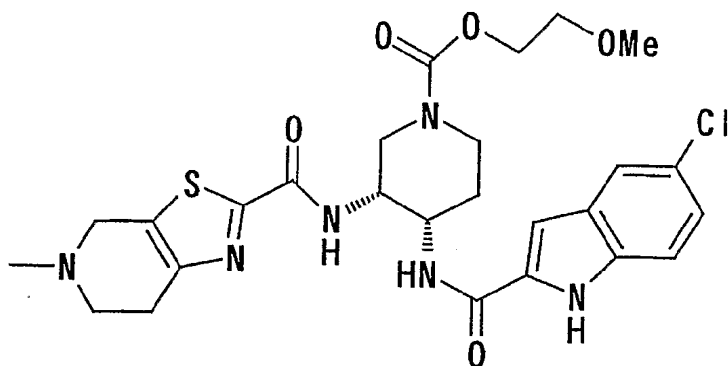
実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 100 と同様に  
して標題化合物を得た。

融点：215－225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.85－1.30 (3H, m), 1.65－1.78 (1H, m), 1.90－2.03 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.10－3.40 (4H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.65 (1H, br. s), 3.75－4.15 (4H, m), 4.25 (1H, br. s), 4.32－4.50 (2H, m), 4.66 (1H, br. s), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, br. s), 8.45 (1H, br. d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.50 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 545 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 131〕 (3R\*, 4S\*)－4－{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ }－3－{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 2-メトキシエチル エステル 塩酸塩



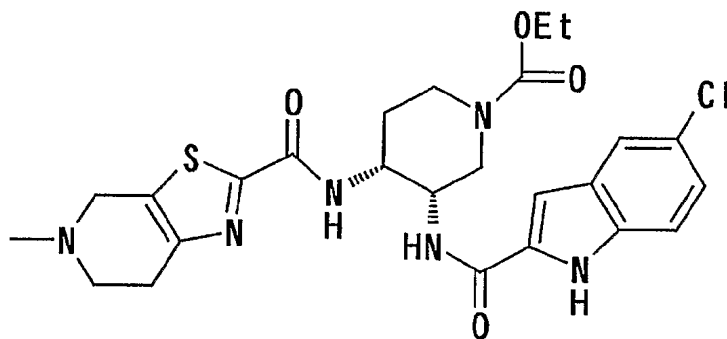
実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸 2-メトキシエチル エステルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：224-226℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.68-1.78 (1H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-3.75 (11H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95-4.18 (3H, m), 4.20-4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, br. s), 8.42 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 575 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 132] (3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩



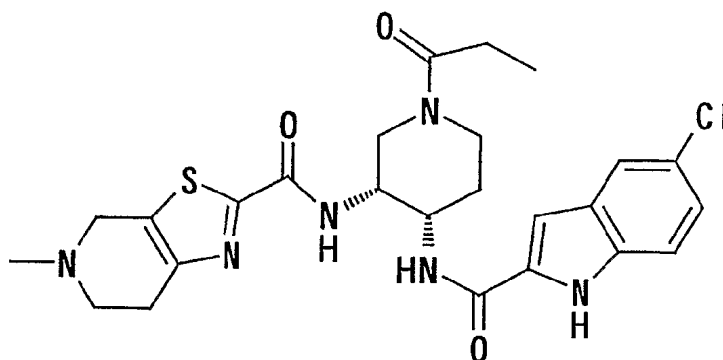
実施例 120 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 100 と同様に  
して標題化合物を得た。

融点：213－225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.75－1.30 (3H, m), 1.60－1.72 (1H, m), 2.12－2.25 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95－3.20 (4H, m), 3.40－3.88 (4H, m), 3.90－4.10 (2H, m), 4.10－4.30 (2H, m), 4.30－4.40 (1H, m), 4.40－4.80 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.79 (1H, s), 11.37 (1H, s), 11.88 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 545 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 133〕 N－((3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－プロピオニルピペリジン－3－イル)－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



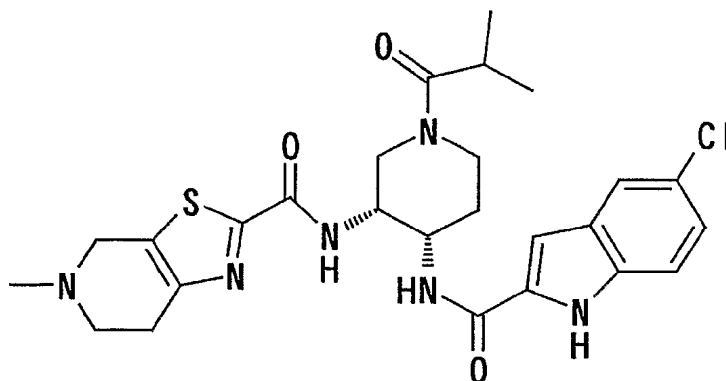
実施例 118 で得た化合物と塩化プロピオニルから、実施例 100 と同様に  
して標題化合物を得た。

融点：214－228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.88－1.10 (3H, m), 1.70－2.05 (2H, m), 2.06－2.60 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.14 (2H, br. s), 3.20－3.90 (5H, m), 3.95－4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.20－8.50 (2H, m), 11.00－11.40 (1H, m), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 529 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 134] N－((3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－イソブチリルピペリジン－3－イル)－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



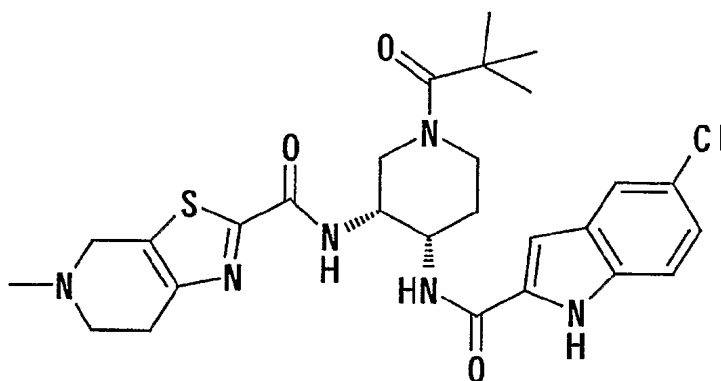
実施例 118 で得た化合物と塩化イソブチリルから、実施例 100 と同様にし  
て標題化合物を得た。

融点：266－272℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.80－1.15 (6H, m), 1.70－2.05 (2H, m), 2.65－2.80 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.90－4.80 (12H, m), 7.09 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.71 (1H, s), 8.00－8.30 (1H, m), 8.30－8.50 (1H, m), 10.95－11.50 (1H, m), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 543 ( $M+H^+$ )。

〔実施例 135〕 N－〔(3R\*, 4S\*)－4－{〔(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル〕アミノ}－1－(2, 2－ジメチルプロパノイル)ピペリジン－3－イル〕－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ〔5, 4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



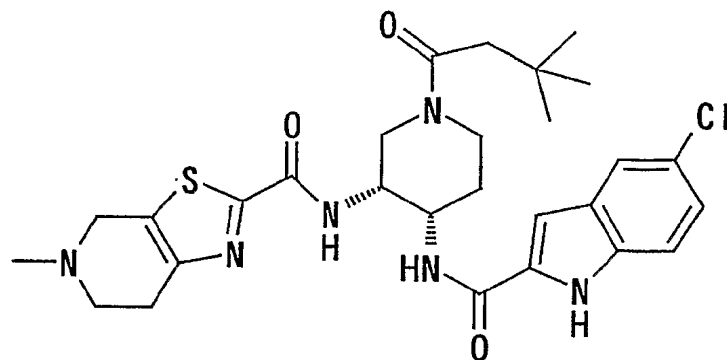
実施例 118 で得た化合物と塩化ピバロイルから、実施例 100 と同様にして  
標題化合物を得た。

融点：250－255℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.20 (9H, s), 1.70－1.81 (1H, m), 1.90－2.00 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (2H, br. s), 3.20－3.70 (4H, m), 3.95－4.08 (1H, m), 4.10－4.20 (1H, m), 4.25－4.35 (1H, m), 4.35－4.80 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, br. s), 8.38 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.31 (1H, br. s), 11.84 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 557 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 136] N－[(3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(3,3－ジメチルブタノイル)ピペリジン－3－イル]－5－メチル－4,5,6,7－テトラヒドロチアゾロ[5,4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と塩化 *tert*-ブチルアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

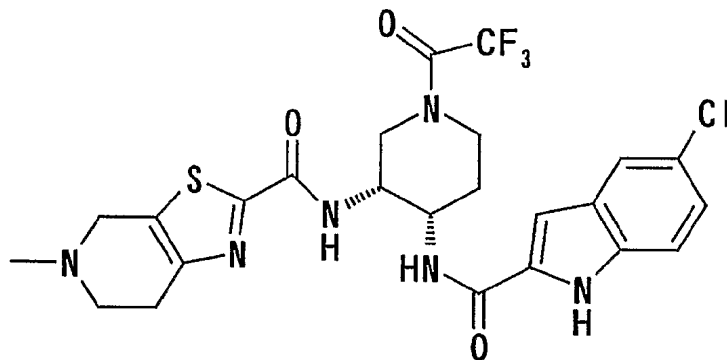
融点：260–265℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.91, 1.04 (total 9H, each s), 1.68–1.82 (1H, m), 1.93–2.40 (3H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.20–4.80 (10H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7$ , 1.2 Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.93–8.18 (1H, m), 8.38–8.45 (1H, m), 10.95–11.30 (1H, m), 11.80–11.90 (1H, m)。

MS (ESI)  $m/z$ : 571 ( $M+H^+$ )。

[実施例 137] N-[(3*R*\*, 4*S*\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩





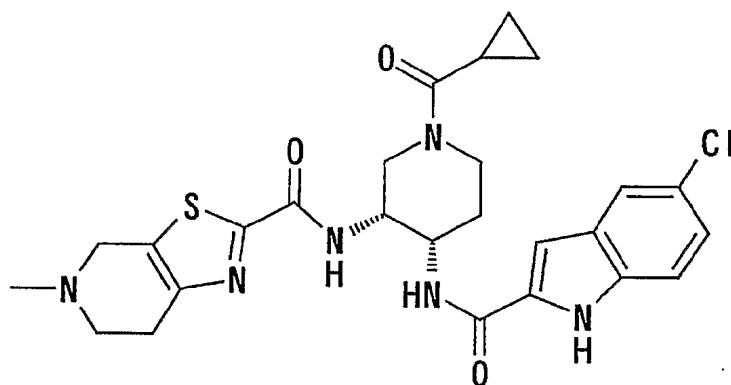
実施例 118 で得た化合物と無水トリフルオロ酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：262－267℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.82－1.98 (1H, m), 2.05－2.21 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.05－3.20 (2H, m), 3.40－3.75 (4H, m), 3.85－3.95 (1H, m), 4.00－4.07 (1H, m), 4.20－4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.6, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.47 (1H, dd,  $J=2.4, 7.9\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, br), 11.08 (1H, br. s), 11.87 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 569 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 138〕 N－〔(3R<sup>+</sup>, 4S<sup>+</sup>)－4－{〔(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン－3－イル〕－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ〔5, 4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



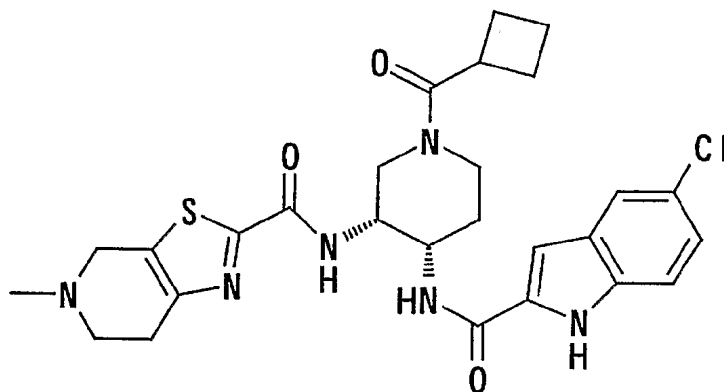
実施例 118 で得た化合物と塩化シクロプロパンカルボニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：280－286℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.25－0.80 (4H, m), 1.65－2.15 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.90－3.20 (3H, m), 3.35－3.70 (2H, m), 4.00－4.80 (6H, m), 7.06 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.18 (1H, br. s), 8.40, 8.48 (total 1H, each br. s), 11.11 (1H, br. s), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 542 ( $M+H^+$ )。

[実施例 139] N－[(3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(シクロブチルカルボニル)ピペリジン－3－イル]－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



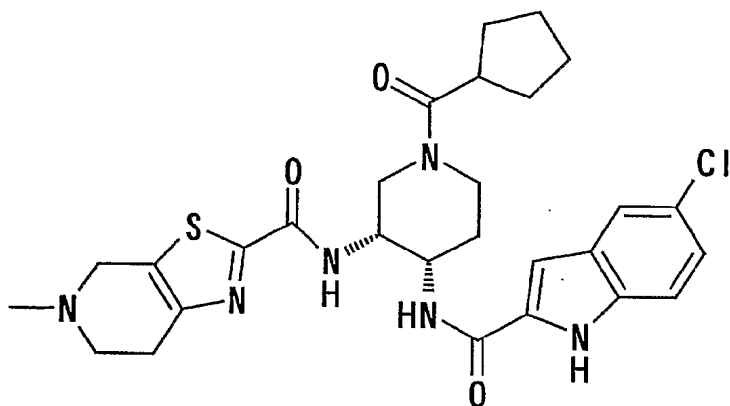
実施例 118 で得た化合物と塩化シクロブタンカルボニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：271－275℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.60－2.30 (8H, m), 2.89 (3H, s), 3.12 (2H, br. s), 3.20－3.75 (6H, m), 3.75－3.90 (1H, m), 4.05－4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=9.0, 2.0\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, br. s), 8.39 (1H, br), 11.19 (1H, br. s), 11.84 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 555 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 140] N－[(3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(シクロペンチルカルボニル)ピペリジン－3－イル]－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩

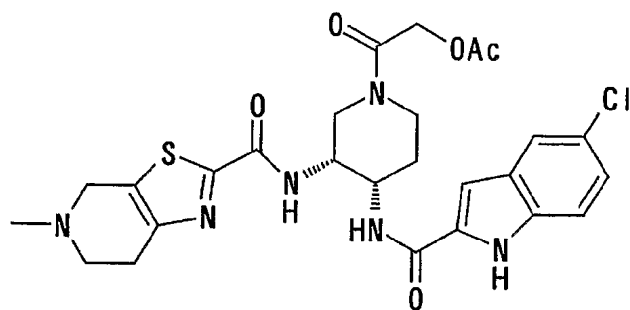


実施例 118 で得た化合物と塩化シクロペンタンカルボニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：254－260℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.30－2.10 (10H, m), 2.90 (3H, s), 3.00－3.20 (2H, m), 3.20－3.75 (5H, m), 3.80－4.80 (6H, m), 7.09 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 7.95－8.30 (1H, m), 8.35－8.50 (1H, m), 11.23 (1H, br. s), 11.85 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$  : 569 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 141] 酢酸 2-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル エステル

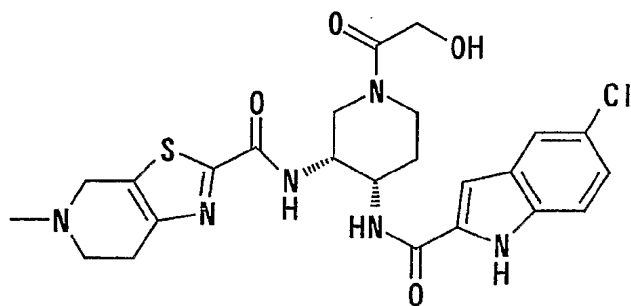


実施例 118 で得た化合物と塩化アセトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–2.00 (1H, m), 2.05–2.48 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.70–3.05 (4H, m), 3.05–4.10 (5H, m), 4.20–4.48 (1H, m), 4.50–5.10 (4H, m), 6.87 (1H, br. s), 7.10–7.82 (4H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, br. s), 9.34, 9.45 (total 1H, each br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 142] N-((3R\*, 4S\*)-4-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-グリコイルピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



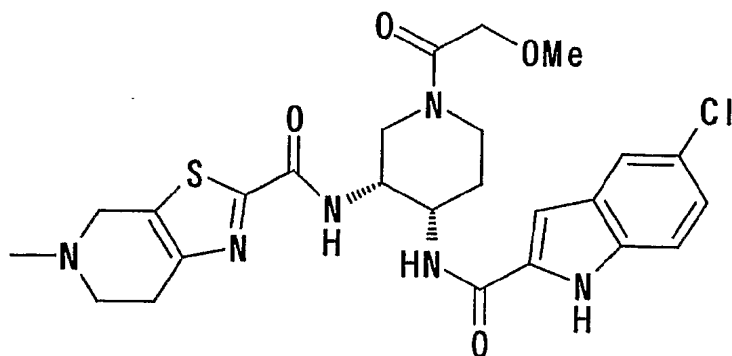
実施例 141 で得た化合物 (301.8 mg) をテトラヒドロフラン (10 m

1) に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.53 ml) を加え室温にて 18 時間撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1~10:1) にて精製し、溶媒を減圧下留去した。この精製物をエタノール (3 ml) 及び塩化メチレン (2 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.40 ml) を加え 30 分撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物 (195 mg) を得た。

融点: 216–230℃ (分解) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.70–1.80 (1H, m), 1.88–2.10 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.18 (2H, s), 3.08–3.70 (5H, m), 3.80–3.95 (1H, m), 4.00–4.25 (3H, m), 4.25–4.50 (2H, m), 4.50–4.65 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.33 (1H, br. s), 8.35–8.50 (1H, m), 10.80–11.30 (1H, br. s), 11.84 (1H, br. s) .

[実施例 143] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



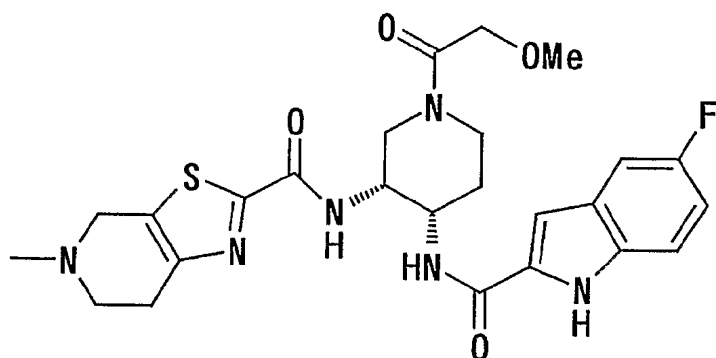
実施例 118 で得た化合物から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：214–228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70–1.80 (1H, m), 1.85–2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22–3.82 (7H, m), 3.88–4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, br. s), 8.40–8.50 (1H, m), 11.34 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 545 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[実施例 144] N-[(3R<sup>\*</sup>, 4S<sup>\*</sup>)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 122 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

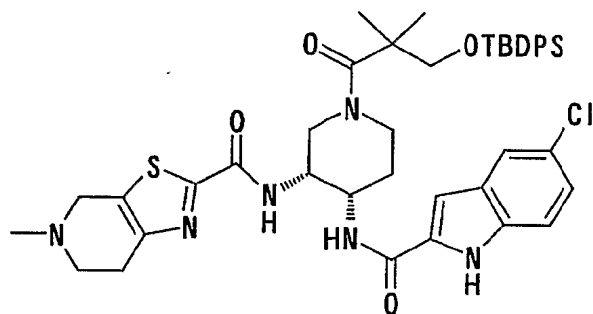
融点：190－208℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70－1.83 (1H, br), 1.85－2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00－3.55 (10H, m), 3.62－3.85 (1H, m), 3.90－4.50 (6H, m), 4.63－4.78 (1H, br), 7.04 (1H, td,  $J=9.4, 2.4\text{Hz}$ ), 7.07－7.13 (1H, br), 7.37－7.44 (1H, m), 8.16－8.49 (2H, m), 11.30－11.70 (1H, br), 11.72－11.80 (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$  : 529 ( $M+H^+$ )。

[実施例 145] N－((3R\*, 4S\*)－1－(3－{tert-ブチル(ジフェニル)シリル}オキシ)－2,2-ジメチルプロパノイル)－4－{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)－5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



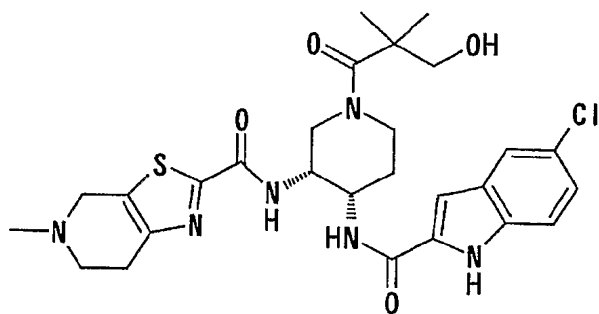


参考例 158 で得た化合物 (261 mg) のクロロホルム (10 ml) 溶液に塩化チオニル (3.0 ml)、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた黄色油状物と実施例 118 で得た化合物 (200 mg) から、実施例 100 と同様にして標題化合物 (241 mg) を得た。

融点. : 153℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.39 (6H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 1.57 (1H, br. s), 2.26 (1H, d,  $J=10.7\text{ Hz}$ ), 2.57 (3H, s), 2.86 (4H, s), 2.97–3.01 (2H, m), 3.78 (4H, s), 4.20 (1H, br. s), 4.33 (1H, d,  $J=13\text{ Hz}$ ), 4.42 (1H, br. s), 4.67 (1H, d,  $J=13\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, s), 7.20–7.23 (1H, m), 7.32–7.46 (7H, m), 7.64–7.65 (6H, m), 7.86 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 9.10 (1H, s).

[実施例 146] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 145 で得た化合物 (241 mg) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に氷冷下、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 モルテトラヒドロフラン溶液、0.594 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1) にて精製し、標題化合物 (116 mg) を得た。

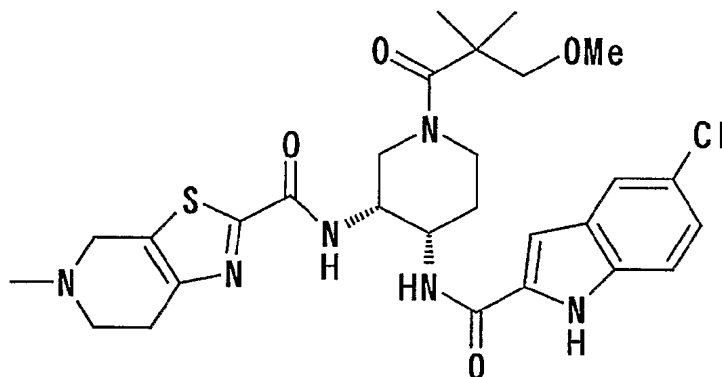
融点：220℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (6H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 1.79 (1H, br. s), 1.91–1.97 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.87 (4H, s), 3.35–3.50 (4H, m), 3.81 (1H, br. s), 3.97 (1H, m), 4.10–4.15 (1H, m), 4.32 (1H, br. s), 4.42 (1H, br. s), 4.52 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, s), 7.16–7.19 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.8 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$ : 573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 147] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロ

パノイル) ピペリジン-3-イル] -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 118 で得た化合物と参考例 160 で得た化合物から、実施例 145 と同様にして標題化合物を得た。

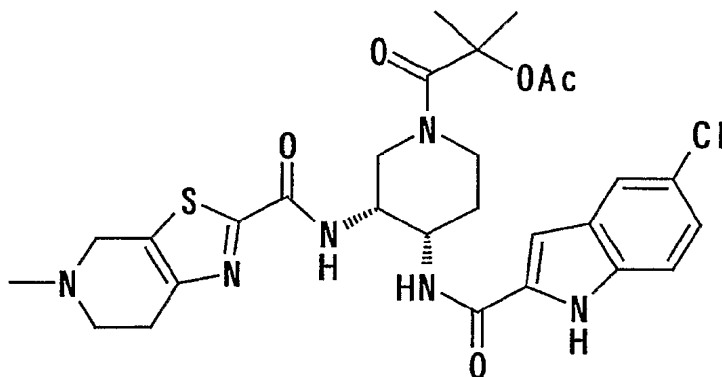
融点：240℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.65–1.77 (1H, m), 2.33–2.37 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.82–3.29 (6H, m), 3.34 (3H, s), 3.41 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 3.56 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 3.76 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.26 (1H, m), 4.44–4.53 (2H, m), 4.82 (1H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.20–7.23 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 587 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 148] 酢酸 2-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ア

ミノ} ピペリジン-1-イル) - 1, 1-ジメチル-2-オキソエチル エステル



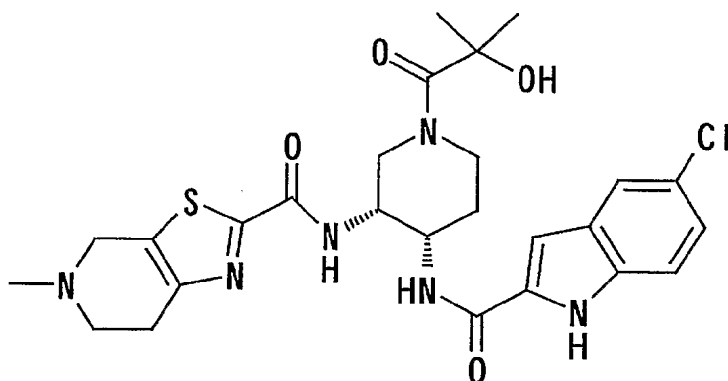
実施例 118 で得た化合物と 2-アセトキシイソブチリルクロライドから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：190℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.56–1.67 (8H, m), 2.08 (3H, s), 2.35 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 2.52 (3H, s), 2.82–2.84 (2H, m), 2.90–2.96 (2H, m), 3.14 (1H, br. s), 3.75 (2H, s), 4.25 (1H, br. s), 4.40–4.47 (1H, m), 4.54 (1H, br. s), 4.80 (1H, br. s), 6.86 (1H, s), 7.20–7.33 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.11 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 601 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 149] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-ヒドロキシー-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



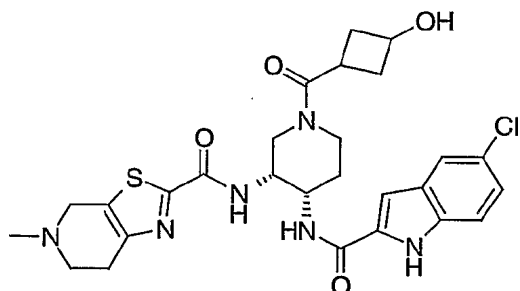
実施例 148 で得た化合物 (190 mg) のメタノール (50 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (76.8 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1) にて精製し、標題化合物 (130 mg) を得た。

融点：190℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.53 (3H, s), 1.56–1.78 (5H, m), 2.34 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 2.53 (3H, s), 2.83–2.86 (2H, m), 2.91–2.93 (2H, m), 3.30 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 3.75 (2H, s), 4.28 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.43 (1H, s), 4.65 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 4.95 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.20–7.23 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.14 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 559 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 150] N- { (3R\*, 4S\*) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1- [ (3-ヒドロキシシクロブチル) カルボニル] ピペリジン-3-イル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



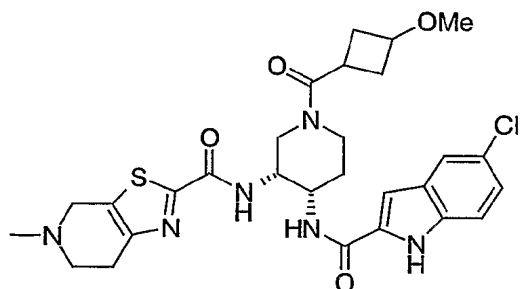
参考例 152 で得た化合物 (117 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml)、塩化メチレン (3.0 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) 混合溶液に、実施例 118 で得た化合物 (306 mg)、N-メチルモルホリン (200  $\mu$ l)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール 1 水和物 (87 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (197 mg) を加え室温で 3 日間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え二層とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=10:1) にて精製し、標題化合物の遊離塩基 (207 mg) を得た。この遊離塩基を 1 規定塩酸エタノール溶液で処理し標題化合物を得た。

融点: 200°C (分解) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.78–2.10 (4H, m), 2.24–2.68 (3H, m), 2.75–5.20 (14H, m), 2.91 (3H, s), 7.08 (0.5H, s), 7.09 (0.5H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.05–8.28 (1H, br), 8.38 (0.5H, br. d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.43 (0.5H, br. d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 10.80–11.25 (1H, br), 11.84 (1H, br. s) .

MS (ESI)  $m/z$ : 571 ( $M+H^+$ ) .

[実施例 1 5 1] N- { (3 R\*, 4 S\*) - 4 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 - [ (メトキシシクロブチル) カルボニル] ピペリジン - 3 - イル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



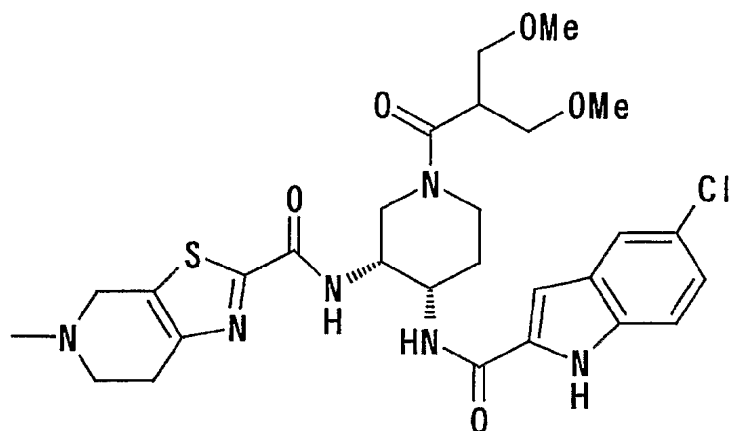
実施例 1 1 8 で得た化合物および参考例 1 5 4 で得た化合物から、実施例 1 5 0 と同様にして、標題化合物を得た。

融点：191℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.69–2.23 (4H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.71–2.84 (0.5H, m), 2.89–3.93 (9.5H, m), 2.91 (3H, s), 3.01 (1H, s), 3.14 (2H, s), 4.05–4.80 (5H, m), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.00–8.30 (1H, br), 8.36–8.53 (1H, m), 11.25–11.75 (1H, br), 11.85 (1H, br. s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 585 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 1 5 2] N- { (3 R\*, 4 S\*) - 4 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 - [3 - メトキシ - 2 - (メトキシメチル) プロパノイル] ピペリジン - 3 - イル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



参考例 155 で得た化合物を加水分解して得られたカルボン酸と実施例 118 で得た化合物を実施例 150 と同様に縮合して標題化合物を得た。

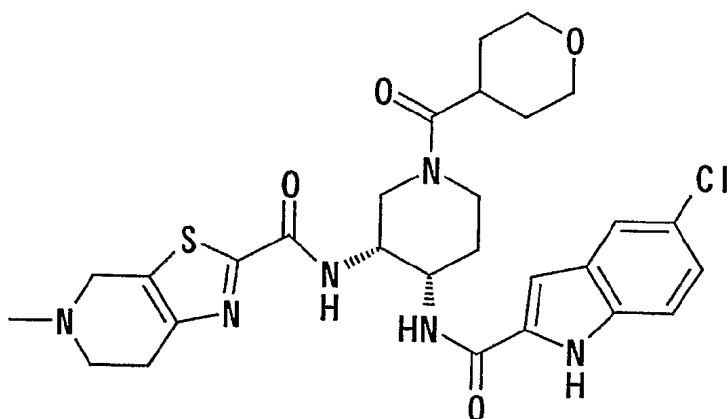
融点：178－184℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.69－1.82 (1H, m), 1.84－2.04 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00－3.75 (17H, m), 3.95－4.55 (5H, m), 4.60－4.80 (1H, m), 7.10 (1H, br. s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (0.5H, br. s), 7.71 (1H, br. s), 8.18－8.28 (1H, br), 8.35－8.50 (1H, br), 11.83 (1H, br. s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 603 ( $M+H^+$ )。

〔実施例 153〕 N－〔(3R\*, 4S\*)－4－{〔(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル〕アミノ}－1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルカルボニル)ピペリジン－3－イル〕－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ〔5, 4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩





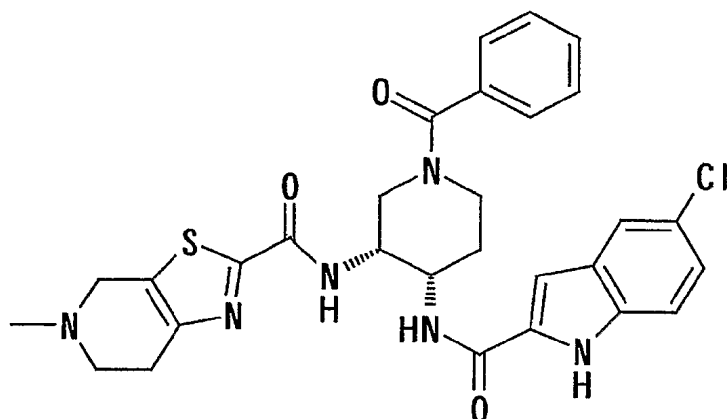
実施例 118 で得た化合物と参考例 156 で得た化合物から、実施例 150 と同様にして標題化合物を得た。

融点：225－248℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.55－1.68 (4H, m), 1.70－1.85 (1H, m), 1.85－2.05 (1H, m), 2.60－2.95 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95－3.20 (3H, m), 3.20－4.00 (9H, m), 4.00－4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.00－8.30 (1H, m), 8.35－8.50 (1H, m), 11.16 (1H, br. s), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 585 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 154] N－((3R\*, 4S\*)－1－ベンゾイル－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－3－イル)－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



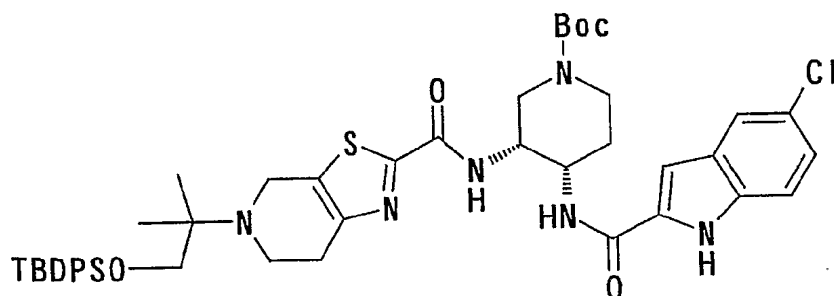
実施例 118 で得た化合物とベンゾイルクロライドから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：215–225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.75–1.90 (1H, m), 1.90–2.20 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.10–4.00 (8H, m), 4.05–4.80 (4H, m), 7.00–7.60 (5H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, br. s), 8.46 (1H, br. s), 11.39 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 577 ( $M+H^+$ )。

[実施例 155] (3R\*, 4S\*) – 3 – ( { [5 – (2 – { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} – 1, 1 – ジメチルエチル) – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン – 2 – イル] カルボニル } アミノ) – 4 – { [ (5 – クロロインドール – 2 – イル) カルボニル ] アミノ } ピペリジン – 1 – カルボン酸 tert-ブチル エステル

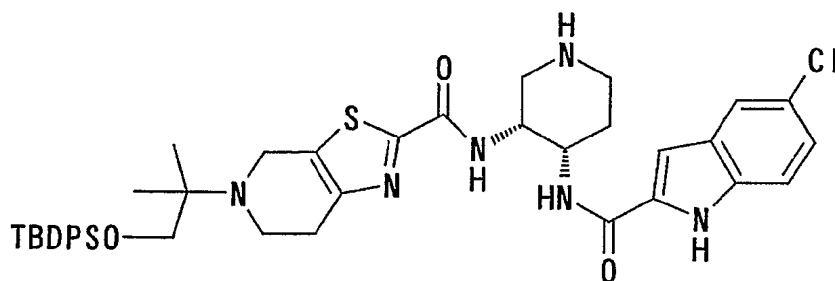


参考例 207 で得た化合物と参考例 42 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.00 (9H, s), 1.12 (6H, s), 1.15–1.50 (9H, m), 1.63–1.75 (1H, m), 1.82–2.00 (1H, m), 2.60–2.80 (3H, m), 2.83–2.95 (2H, m), 3.12–3.30 (1H, m), 3.30 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.85–4.10 (2H, m), 4.19 (1H, br. s), 4.37 (1H, br. s), 7.04 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.30–7.50 (7H, m), 7.50–7.65 (4H, m), 7.70 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 869 ( $M+H^+$ ).

[実施例 156] 5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2塩酸塩

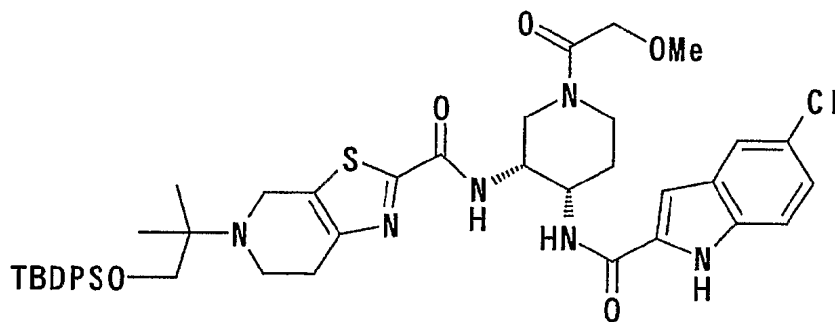


実施例 155 で得た化合物を実施例 95 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 1.43, 1.48 (total 6H, each s), 1.85–2.00 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.95–3.20 (2H, m), 3.25–3.60 (6H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 4.60–4.85 (3H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.35–7.55 (7H, m), 7.55–7.75 (5H, m), 8.52 (1H, dd,  $J=14.4$ , 7.8 Hz), 8.93 (1H, br), 9.20–9.40 (2H, m), 11.30–11.50 (1H, m), 11.87, 11.92 (total 1H, each s).

MS (ESI)  $m/z$ : 769 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 157] 5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

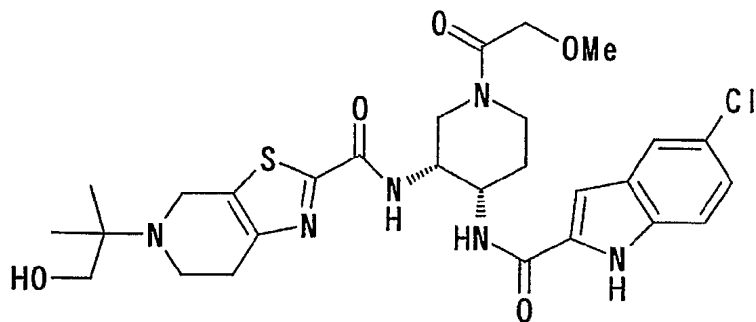


実施例 156 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07 (9H, s), 1.20 (6H, s), 1.60–1.85 (1H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.36 (2H, s), 2.70–3.20 (4H, m), 3.20–3.55 (4H, m), 3.55–3.70 (2H, m), 3.95–4.10 (3H, m), 4.10–4.90 (4H, m), 6.90 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.15–7.30 (2H, m), 7.30–7.50 (6H, m), 7.60–7.70 (5H, m), 8.15–8.22 (1H, m), 8.46 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 9.28 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 842 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 158] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



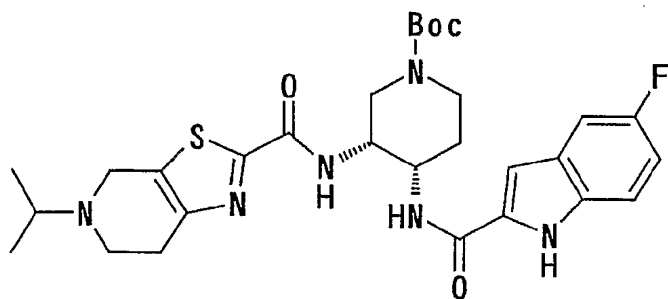
実施例 1 5 7 で得た化合物から、実施例 1 4 6 と同様にして標題化合物を得た。

融点：221－232℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.32 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.70－1.85 (1H, m), 1.85－2.10 (1H, m), 2.60－3.35 (8H, m), 3.40－3.82 (3H, m), 3.85－4.05 (3H, m), 4.05－4.35 (2H, m), 4.50－4.60 (1H, m), 4.55－4.80 (2H, m), 5.75－5.85 (1H, m), 7.08 (1H, br. s), 7.17 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.20－8.35 (1H, m), 8.40－8.55 (1H, m), 10.00－10.35 (1H, m), 11.87 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 603 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 1 5 9〕 (3R\*, 4S\*)－4－{ [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ }－3－{ [(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

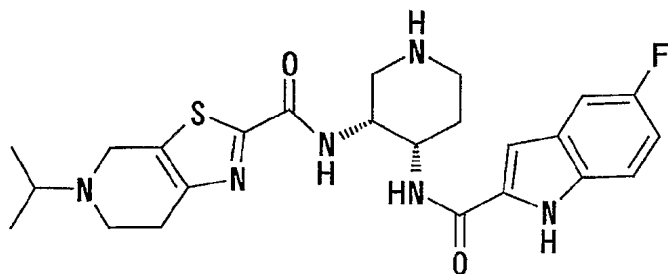


参考例 209 で得た化合物と参考例 148 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.16 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.53 (9H, s), 1.65–1.80 (1H, m), 2.23–2.32 (1H, m), 2.80–3.10 (6H, m), 3.10–3.25 (1H, m), 3.80–3.90 (2H, m), 4.00–4.50 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.95–7.05 (1H, m), 7.25–7.40 (2H, m), 7.74 (1H, br. s), 8.21 (1H, br. s), 9.30 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 585 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 160] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩

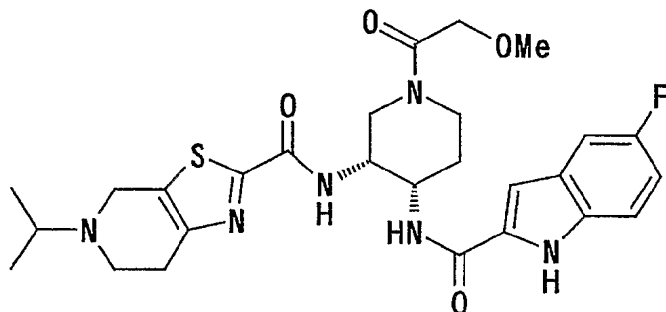


実施例 159 で得た化合物を実施例 95 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.28–1.40 (6H, m), 1.85–2.00 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.40–2.60 (1H, m), 2.95–3.90 (8H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.60–4.75 (2H, m), 7.00–7.20 (2H, m), 7.30–7.50 (2H, m), 8.45–8.60 (1H, m), 8.85–9.05 (1H, m), 9.05–9.50 (2H, m), 11.60–11.90 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 485 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 161] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 160 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点: 214–228°C (分解).

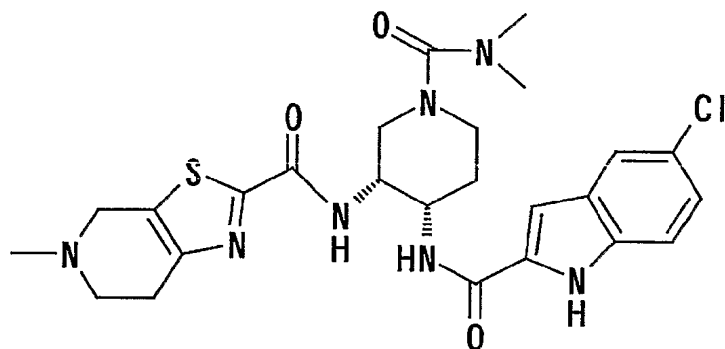
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.25–1.40 (6H, m), 1.68–1.82 (1H, m), 1.85–2.10 (1H, m), 2.90–3.60 (8H, m), 3.60–3.85 (2H, m), 3.85–4.40 (5H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.60–4.75 (1H, m), 7.



0.0–7.15 (2H, m), 7.35–7.50 (2H, m), 8.15–8.50 (2H, m), 10.80–11.30 (1H, m), 11.73 (1H, d,  $J=6.6$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $M+H^+$ ).

[実施例 162] N-{(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピペリジン-3-イル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と塩化N, N-ジメチルカルバモイルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

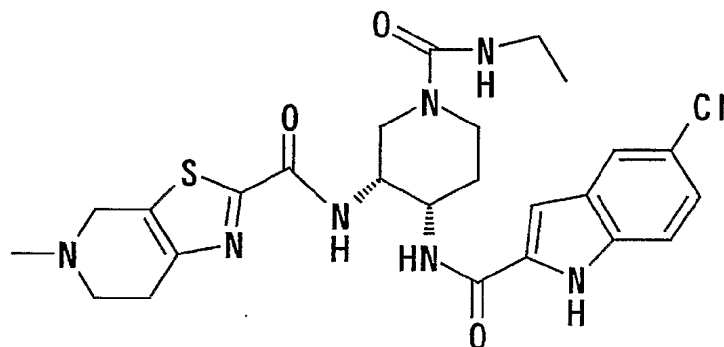
融点: 267–270°C (分解).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65–1.78 (1H, m), 1.97–2.10 (1H, m), 2.70 (6H, s), 2.90 (3H, s), 2.95–3.80 (8H, m), 4.25–4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.70 (1H, s), 8.31 (1H, br. s), 8.40 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 11.15–11.60 (1H, m), 11.82 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 544 ( $M+H^+$ ).

[実施例 163] N-{(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-

2-イル) カルボニル] アミノ} - 1 - [(エチルアミノ) カルボニル] ピペリジン-3-イル} - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



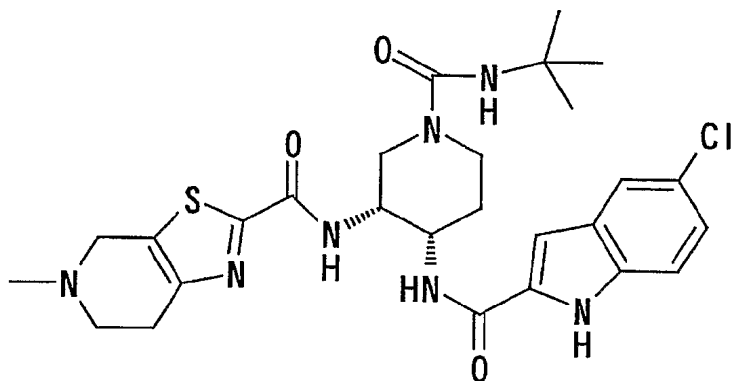
実施例 118 で得た化合物とイソシアン酸 エチル エステルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：221-235℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.60-1.70 (1H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.40 (6H, m), 3.40-4.00 (4H, m), 4.25-4.80 (4H, m), 6.60-6.80 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, br. s), 8.35 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 11.20-11.70 (1H, m), 11.82 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$ : 544 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 164] N-( (3R\*, 4S\*) - 1 - [(tert-ブチルアミノ) カルボニル] - 4 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-3-イル) - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



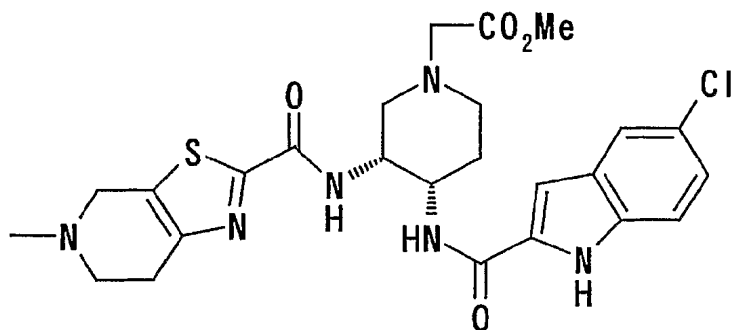
実施例 118 で得た化合物とイソシアン酸 *tert*-ブチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：236–238℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.21 (9H, s), 1.60–1.70 (1H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.00–3.40 (6H, m), 3.49 (1H, br. s), 3.80–3.90 (1H, m), 3.90–4.00 (1H, m), 4.20–4.35 (2H, m), 4.47 (1H, br. s), 5.90 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.22 (1H, br. s), 11.79 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 572 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 165] 2-((3*R*\*, 4*S*\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)酢酸 メチル エステル 2塩酸塩



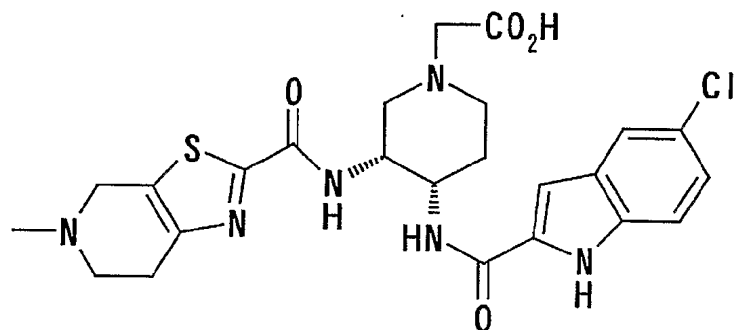
実施例 118 で得た化合物とブロモ酢酸 メチル エステルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

融点：253–255℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 80℃)  $\delta$ : 1.95–2.10 (1H, m), 2.10–2.25 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.73 (8H, m), 3.75 (3H, s), 3.97–4.15 (2H, m), 4.30–4.80 (4H, m), 7.08–7.20 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.62 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 545 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

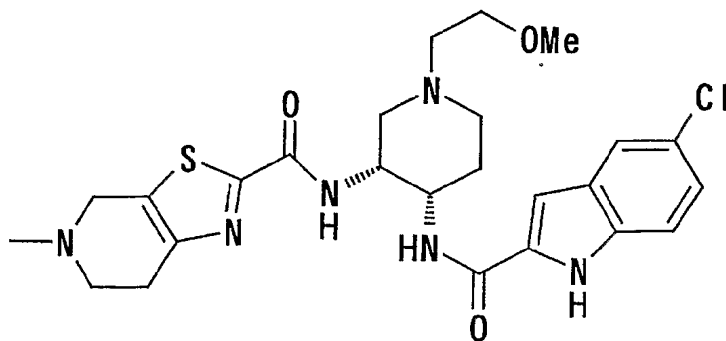
[実施例 166] 2-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)酢酸 塩酸塩



実施例 165 で得た化合物を実施例 101 と同様に処理し、標題化合物を得た。  
融点：234–240℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.75–1.95 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.95–3.90 (10H, m), 4.20–4.70 (4H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, br. d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, br. s), 11.60–12.70 (2H, br. s), 11.91 (1H, br. s).

[実施例 167] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と 2-ブロモエチルメチルエーテルから、実施例 1

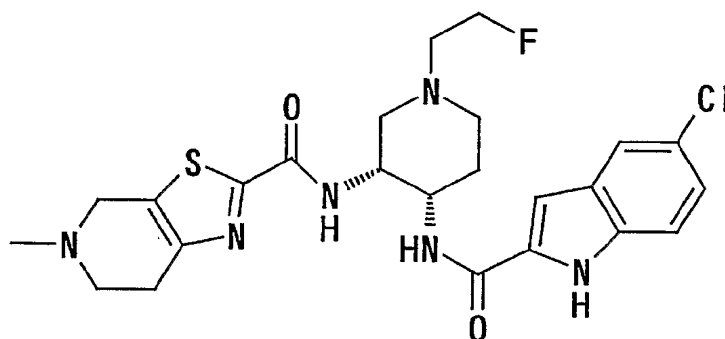
02と同様にして標題化合物を得た（NMRは、遊離塩基にて測定）。

融点：238－242℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75－1.83 (2H, m), 2.27－2.39 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.60－2.66 (1H, m), 2.69－2.75 (1H, m), 2.81－2.90 (2H, m), 2.96－3.07 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.53－3.60 (2H, m), 3.75 (each 1H, AB type d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.02－4.05 (1H, m), 4.40 (1H, br), 6.88 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.18－7.21 (1H, m), 7.31－7.33 (1H, m), 7.63 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, br. s)。

MS (FAB)  $m/z$ : 531 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例168] N－[(3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(2－フルオロエチル)ピペリジン－3－イル]－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 2塩酸塩



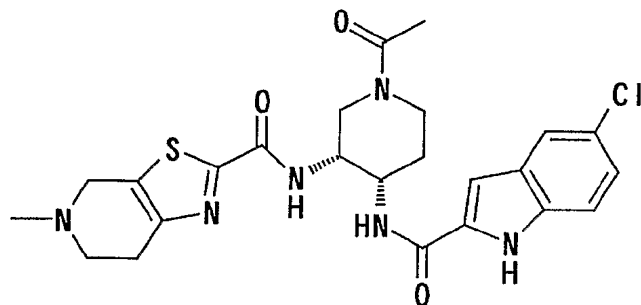
実施例118で得た化合物と臭化 2－フルオロエチルから、実施例102と同様にして標題化合物を得た（NMRは、遊離塩基にて測定）。

融点：228－233℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.77 (2H, dq,  $J=12.5, 4.0\text{ Hz}$ ), 2.28–2.32 (1H, m), 2.41 (1H, t,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 2.52 (3H, s), 2.65 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 2.76–2.81 (1H, m), 2.83–2.86 (3H, m), 2.98–3.05 (3H, m), 3.75 (each 1H, AB type d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.02–4.08 (1H, m), 4.45 (1H, br), 4.54–4.59 (1H, m), 4.64–4.70 (1H, m), 6.87 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.19–7.22 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  : 519 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例169] N-( (3R, 4S) -1-アセチル-4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例214で得た化合物 (630mg) のジオキサン溶液 (15ml) に4規定塩酸ジオキサン溶液 (7.0ml) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた黄色固体 (590mg) と参考例10で得た化合物 (379mg) を用い、実施例91と同様にして、標題化合物の遊離塩基 (330mg

）を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た（NMRは、遊離塩基として測定）。

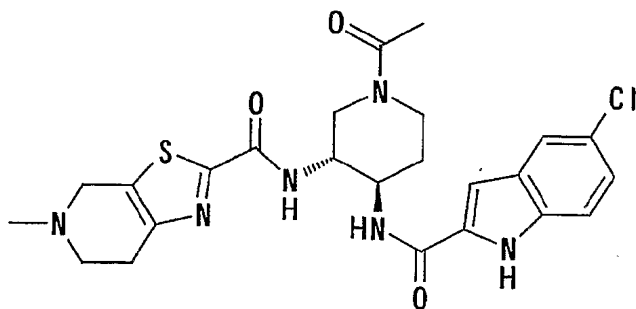
融点：202－222℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65－1.85 (1H, m), 1.87, 2.06 (total 3H, each s), 1.88－2.10 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.65－2.77 (2H, m), 2.79－2.89 (2H, m), 2.99－3.09 (0.5H, m), 3.30－3.52 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.70－3.80 (0.5H, m), 3.96－4.21 (2H, m), 4.27 (1H, br. s), 4.35－4.48 (1H, m), 7.07, 7.11 (total 1H, each s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.16－8.22 (1H, m), 8.37, 8.46 (total 1H, each d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 11.81, 11.83 (total 1H, each s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 515 ( $M+H^+$ )。

$[\alpha]_D^{25} = -56.0^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)。

[実施例170] N－（（3R, 4R）－1－アセチル－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－3－イル）－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩





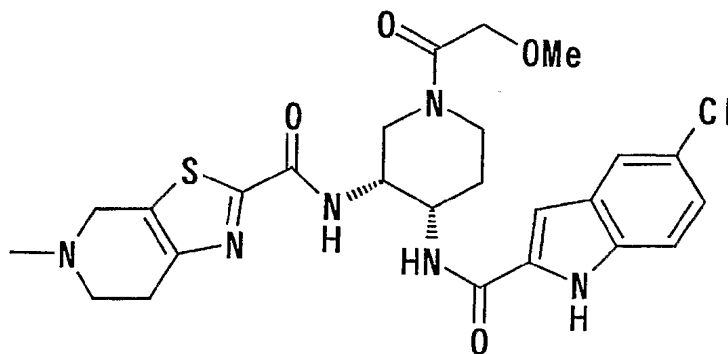
実施例 169 と同様にして、参考例 219 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、標題化合物を得た。

融点：221－238℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45－1.56 (0.5H, m), 1.60－1.70 (0.5H, m), 1.89－2.01 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.51－2.67 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00－3.22 (3H, m), 3.31－3.40 (3H, m), 3.56－3.67 (0.5H, m), 3.78－4.02 (1.5H, m), 4.22－4.44 (2H, m), 4.56－4.72 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 8.67－8.78 (1H, m), 11.02－11.14 (1H, m), 11.72 (0.5H, s), 11.74 (0.5H, s). MS (FAB)  $m/z$  : 515 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$[\alpha]^{25}_D = -105.4^\circ$  ( $c=0.58$ , メタノール).

[実施例 171] N-[(3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 169 と同様にして、参考例 221 で得た化合物から標題化合物を得た。

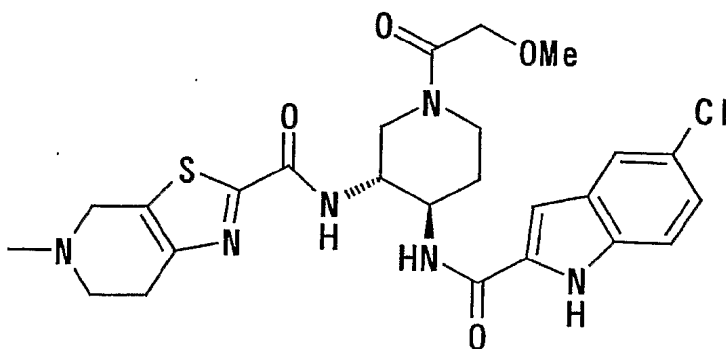
融点：207 - 220℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70 - 1.80 (1H, m), 1.85 - 2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00 - 3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22 - 3.82 (7H, m), 3.88 - 4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, br. s), 8.40 - 8.50 (1H, m), 11.20 - 11.50 (1H, m), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 545 ( $M+H^+$ )。

$[\alpha]_D^{25} = -53.4^\circ$  ( $c=0.52$ , メタノール)。

[実施例172] N-[(3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例169と同様にして、参考例223で得た化合物から、標題化合物を得た。

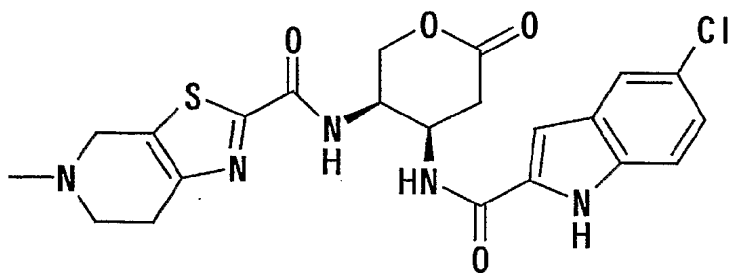
融点：213 - 230℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45 - 1.56 (0.5H, m), 1.61 - 1.70 (0.5H, m), 1.89 - 2.00 (1H, m), 2.05

(3H, s), 2.45–2.67 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.21 (4H, m), 3.32–3.56 (7H, m), 3.78–3.89 (2H, m), 4.00–4.24 (2H, m), 4.26–4.43 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.13 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 10.80–10.90 (1H, m), 11.72 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$ : 545 ( $M+H^+$ ).

$[\alpha]_D^{25} = -100.3^\circ$  ( $c=0.51$ , メタノール).

[実施例173] N-( (3R, 4R) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



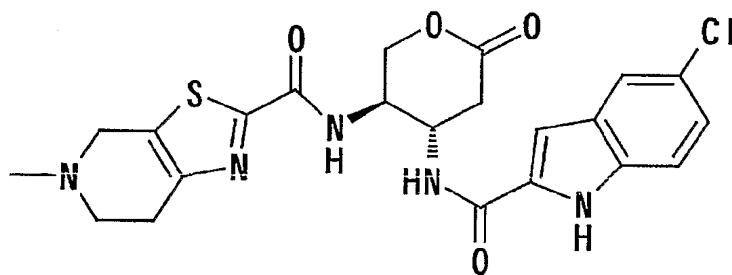
参考例176で得た低極性化合物と参考例10で得た化合物から、実施例169と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.41–2.56 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.01–3.23 (1H, m), 3.24–3.56 (5H, m), 3.62–3.67 (1H, m), 4.21–4.44 (1H, m), 4.56–4.78 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.

4.0–8.50 (1H, m), 11.34–11.56 (1H, m), 11.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 488 ( $M+H^+$ ).

[実施例 174] N-((3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



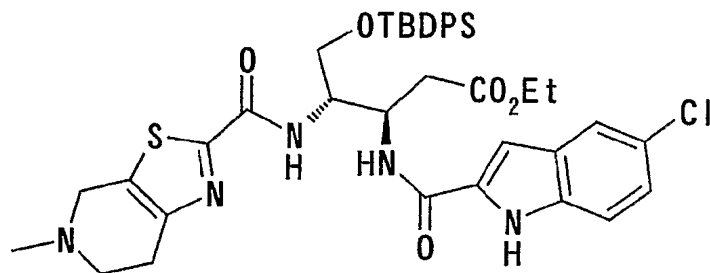
参考例 176 で得た高極性化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 169 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.41–2.56 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.23–3.41 (2H, m), 3.43–3.50 (2H, m), 3.56–3.67 (2H, m), 4.37 (1H, dd,  $J=13.9, 7.1\text{ Hz}$ ), 4.40–4.50 (1H, m), 4.56–4.78 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.42–11.53 (1H, m), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 488 ( $M+H^+$ ).

[実施例 175] (3R, 4S)-5-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]ア

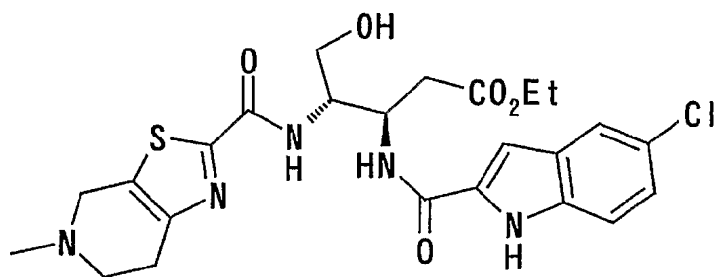
ミノ} - 4 - { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} 吉草酸 エチル エステル



参考例 225 で得た化合物から、実施例 169 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.09 (9H, s), 1.21 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2.49 (3H, s), 2.65 (1H, dd,  $J=15.9, 5.4\text{ Hz}$ ), 2.67-2.90 (5H, m), 3.60 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 3.78-3.91 (2H, m), 4.00-4.21 (2H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 4.78-4.89 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.20 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.32-7.52 (m, 7H), 7.63-7.74 (6H, m), 7.89-8.01 (1H, m), 9.18 (1H, s).

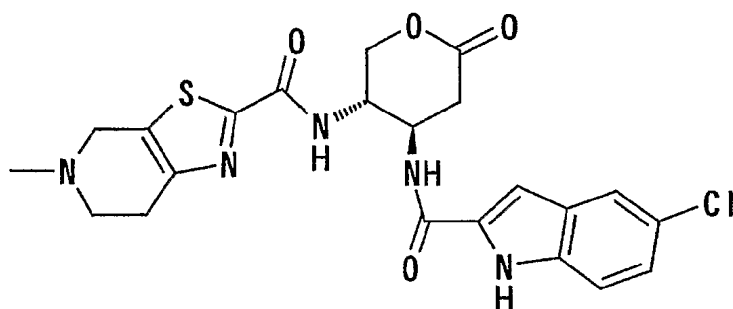
[実施例 176] (3R, 4S) - 3 - { [ (5-クロロインドール 2-イル) カルボニル] アミノ} - 5-ヒドロキシ-4 - { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} 吉草酸 エチル エステル



実施例 175 で得た化合物 (0.54 g)、ピリジン (4.0 ml)、およびテトラヒドロフラン (10 ml) からなる混合溶液に、氷冷下フッ化水素・ピリジン (0.4 ml) を滴下した後、反応液を徐々に室温に戻しながら 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) にて精製し、標題化合物 (0.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.20 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2.49 (3H, s), 2.67–2.90 (6H, m), 3.62–3.74 (3H, m), 3.78–3.94 (1H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 4.80–4.89 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 9.29 (1H, s)

[実施例 177] N-((3S, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

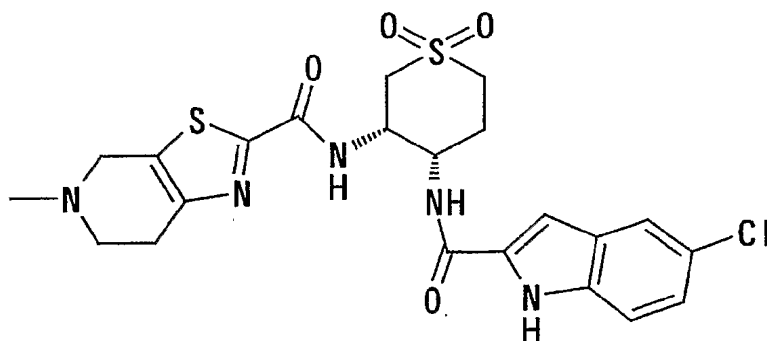


実施例 176 で得た化合物 (0.31 g) に、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (20 ml) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮、得られた残渣をジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物 (0.23 g) を得た。

融点：221–238℃ (分解)。

<sup>1</sup>H-NMR および MS：鏡像体である実施例 174 と一致。

[実施例 178] N-((3R\*, 4R\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



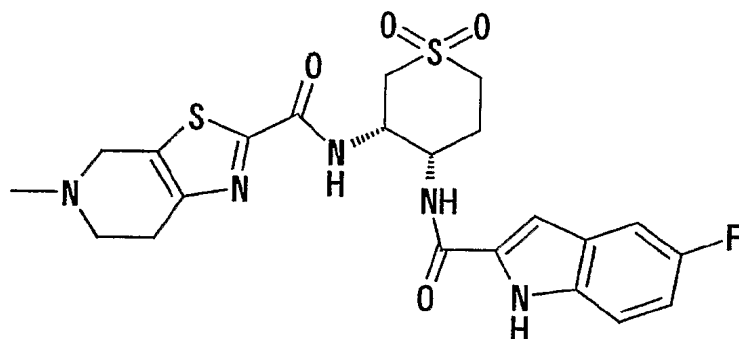
参考例 227 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：241–244℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.14 (1H, br), 2.30–2.34 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.10–3.18 (2H, m), 3.41 (4H, br), 3.68 (2H, br), 4.44 (1H, br), 4.63–4.78 (3H, m), 7.16–7.18 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.43 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, br), 8.94 (1H, br), 11.82 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 522 ( $M+H^+$ ).

[実施例179] N-((3R\*, 4R\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例227で得た化合物と5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、実施例91と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点: 243–245℃.

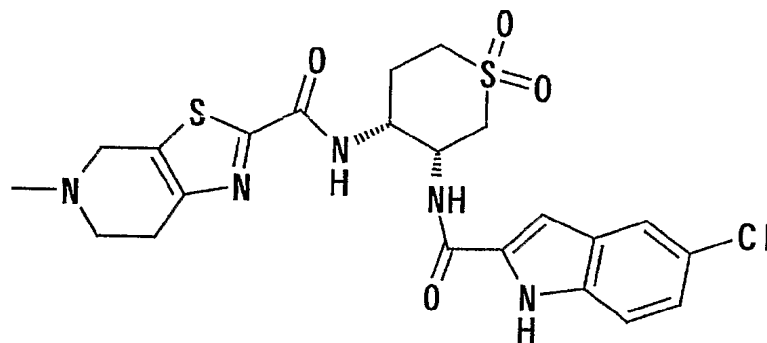
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.14 (1H, br), 2.30–2.33 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.13 (2H, br), 3.51 (4H, br), 3.63 (2H, br), 4.63 (3H, br), 4.78 (



1H, br), 7.01–7.05 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.37–7.44 (2H, m), 8.36 (1H, br), 8.93 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 11.72 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 506 ( $M+H^+$ ).

[実施例180] N-((3R\*, 4R\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



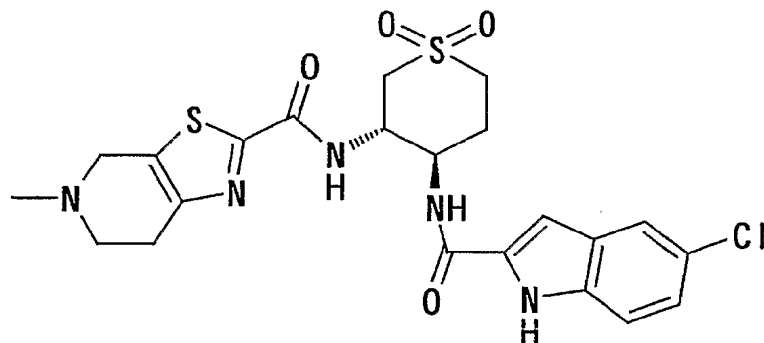
参考例229で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様にして、標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点: 242–247°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.16 (1H, br), 2.45 (1H, br), 2.93 (3H, s), 3.13 (2H, br), 3.26 (4H, br), 3.69 (2H, br), 4.45 (1H, br), 4.65–4.77 (3H, m), 7.01 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7, 1.4$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.69 (1H, s), 8.35–8.40 (1H, m), 9.04 (1H, br), 11.86 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 522 ( $M+H^+$ ).

[実施例 181] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 231 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

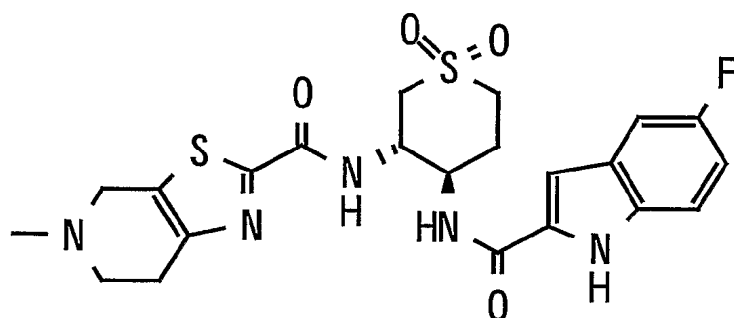
融点：244-249℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.17-2.27 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.09 (1H, br), 3.18-3.21 (2H, m), 3.31-3.34 (2H, m), 3.60-3.67 (3H, m), 4.41-4.49 (2H, m), 4.54-4.59 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.09-7.13 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 8.52-8.56 (1H, m), 8.83-8.85 (1H, m), 11.65 (1H, d,  $J=11.9\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$  : 522 ( $M+H^+$ ).

[実施例 182] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオ

ピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



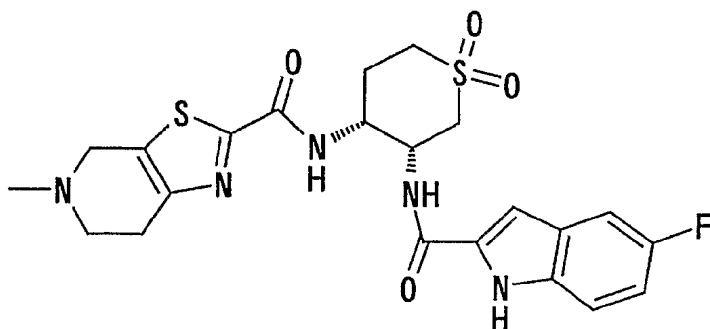
参考例 231 で得た化合物と 5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：236-241℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.20-2.24 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.07 (1H, br), 3.19-3.22 (2H, m), 3.60-3.66 (4H, m), 4.43-4.58 (5H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.32-7.38 (2H, m), 8.50 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.83 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.59 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 506 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 183] N-((3R\*, 4R\*)-3-{{[(5-fluoropyrrolidin-2-yl) carbonyl] amino}-1,1-dioxohexahydro-1-tho-pyran-4-yl)-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



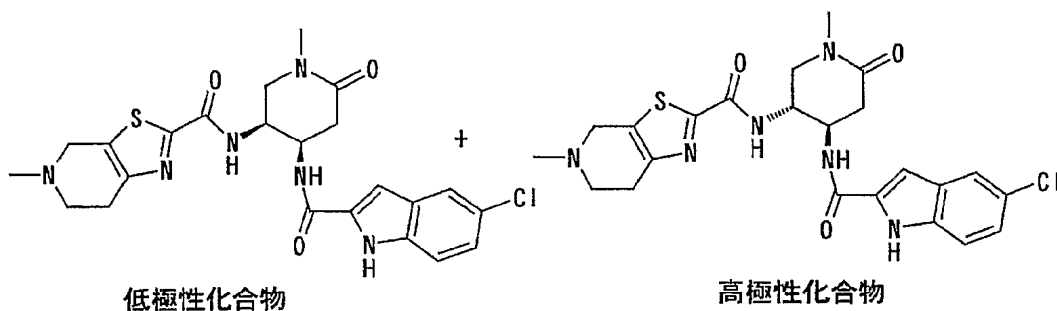
参考例 233 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：244－249℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.12－2.18 (1H, m), 2.50 (1H, br), 2.92 (3H, s), 3.17 (3H, br), 3.50－3.61 (5H, m), 4.45 (1H, br), 4.62－4.78 (3H, m), 6.98－7.03 (2H, m), 7.36－7.42 (2H, m), 8.30 (1H, br), 9.00 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 11.74 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 506 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 184] N－((3S, 4R)－4－{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}－1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル)－5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (低極性化合物) および N－((3R, 4R)－4－{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}－1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル)－5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (高極性化合物)



参考例 236 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 169 と同様にして標題化合物を得た。

低極性化合物：

融点：189－203℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.52 (3H, s), 2.59 (1H, q,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 2.71－2.78 (2H, m), 2.89－3.00 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (1H, dd,  $J=17.6, 5.4\text{ Hz}$ ), 3.43 (1H, dd,  $J=12.7, 5.1\text{ Hz}$ ), 3.70 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 3.83 (1H, dd,  $J=12.7, 3.9\text{ Hz}$ ), 4.55－4.67 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 9.43 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 501 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

高極性化合物：

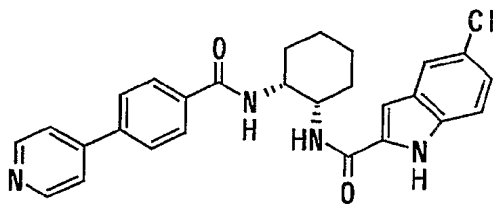
融点：183－195℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.33 (3H, s), 2.41－2.50 (1H, m), 2.62－2.73 (3H, m), 2.75－2.81 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.21－3.32 (2H, m), 3.34－3.

5.0 (2H, m), 3.55 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 3.63 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 4.30–4.40 (0.5H, m), 4.50–4.60 (0.5H, m), 7.04 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 11.74 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 501 ( $M+H^+$ ).

[実施例185] 5-クロロ-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



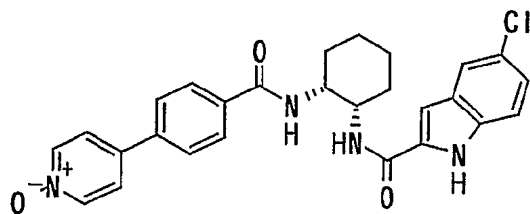
実施例2と同様の方法で参考例71で得た化合物と参考例237で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.52 (2H, m), 1.60–1.80 (4H, m), 1.96–2.10 (2H, m), 4.24–4.39 (2H, m), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.21 (1H, s), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.06 (4H, s), 8.18 (1H,  $J=7.3$  Hz), 8.34–8.42 (3H, m), 8.94 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 11.91 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 473 ( $M+H^+$ ).

[実施例186] 4-(4-{[(1R\*, 2S\*)-2-{[5-クロロインドール-2-イル]カルボニル]アミノ}シクロヘキシル]アミノ}カルボニル

ル} フェニル) ピリジン N-オキシド

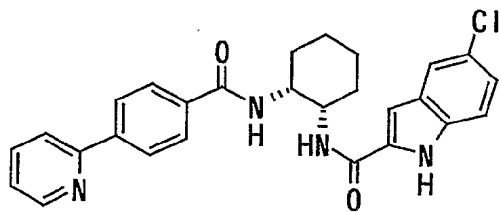


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 2 4 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.52 (2H, m), 1.60–1.80 (4H, m), 1.88–2.00 (2H, m), 4.21–4.36 (2H, m), 7.12–7.18 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 7.80–7.87 (4H, m), 7.91 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.27 (2H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 489 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 1 8 7] 5-クロロ-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



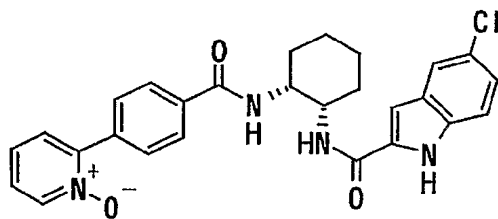
実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と 4-(2-ピリジル)安息香酸 (特開 2 0 0 0-1 1 9 2 5 3) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.39–1.51 (2H, m), 1.60

−1.80 (4H, m), 1.89−2.00 (2H, m), 4.24−4.38 (2H, m), 7.12−7.16 (2H, m), 7.36−7.39 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.87−7.90 (1H, m), 7.92 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.98−8.11 (3H, m), 8.15 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.69 (1H, d, J=4.6 Hz), 11.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 473 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例188] 2-(4-{[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}フェニル)ピリジン N-オキシド



実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と参考例241で得た化合物から標題化合物を得た。

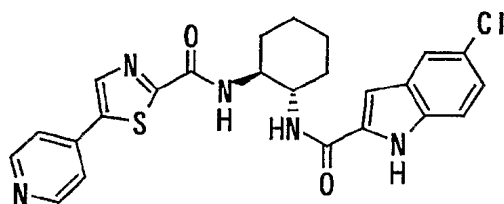
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.39−1.51 (2H, m), 1.60−1.79 (4H, m), 1.89−2.00 (2H, m), 4.23−4.37 (2H, m), 7.12−7.17 (2H, m), 7.39−7.43 (3H, m), 7.61−7.64 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.89 (4H, s), 8.00−8.06 (1H, m), 8.08−8.02 (1H, m), 8.32−8.35 (1H, m), 11.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 489 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例189] 5-クロロ-N-[(1R\*, 2R\*)-2-({[5-(4-ピリジン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキ



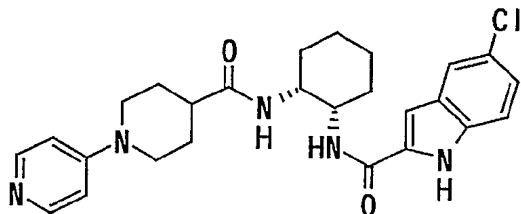
シル] インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 2 と同様の方法で、参考例 69 で得た化合物と 5- (4-ピリジル) チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩 (特開 2000-143623) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44 (2H, br. s), 1.65 (4H, br. s), 1.85-2.06 (2H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.30 (1H, br. s), 7.14-7.23 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.04-8.13 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.75-8.87 (3H, m), 11.83 (1H, s).  
 $\text{MS (ESI)} m/z$ : 480 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 190] 5-クロロ-N- [(1R\*, 2S\*)-2- ( { [1- (ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル] カルボニル } アミノ) シクロヘキシル] インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



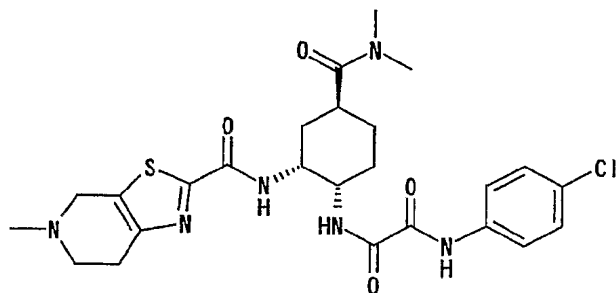
1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-カルボン酸 (Tetrahedron,

1998年, 44巻, 7095頁) (206mg) を塩化メチレン (50ml) に懸濁し、氷冷下で塩化チオニル (144 $\mu$ l) を加え30分攪拌した。反応液にトリエチルアミン (969 $\mu$ l) を加えた後、参考例71で得た化合物 (328mg) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加えた後、溶液を減圧下で濃縮して析出した沈殿物をろ取し、標題化合物 (310mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–2.00 (10H, m), 2.74 (1H, br. s), 3.18 (2H, q,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 4.03 (1H, br. s), 4.10–4.25 (3H, m), 7.15–7.55 (4H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20–8.35 (3H, m), 11.91 (1H, s), 13.47 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 480 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例191]  $N^1$ -(4-クロロフェニル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



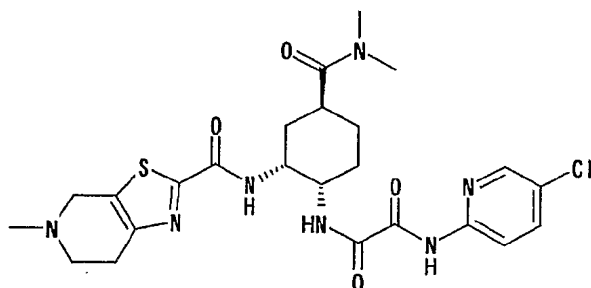
参考例242で得た化合物 (288mg) をテトラヒドロフラン (8.0ml) に溶解し、水酸化リチウム (46mg)、水 (1.0ml) を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、2-(4-クロロアニリノ)

－2－オキソ酢酸 リチウム塩の粗生成物(292mg)を無色固体として得た。  
 この粗生成物および参考例253で得た化合物をN,N-ジメチルホルムアミド  
 (15ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(164mg)  
 と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸  
 塩(251mg)を加え、室温で64.5時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、  
 残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、  
 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をシリカ  
 ゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール＝47：3)で精製  
 した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液  
 (0.52ml)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチ  
 ルエーテルを加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(245mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.55 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80–3.00 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10–3.40 (2H, m), 3.40–3.80 (2H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 9.00–9.10 (1H, br), 10.81 (1H, s), 11.45–11.75 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 547 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例192]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチルー4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



参考例 2 4 3 で得た化合物 (2 4 0 m g) をテトラヒドロフラン (8. 0 m l) に溶解し、水酸化リチウム (4 1 m g) と水 (1. 0 m l) を順次加え、室温で 2. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩 (2 4 9 m g) を得た。

一方、参考例 2 5 2 で得た化合物 (2 9 3 m g) のメタノール (1 0 m l) 溶液に 1 0 % パラジウム炭素 (2 0 0 m g) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 8 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、N-{(1 R, 2 S, 5 S)-2-アミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミドの粗生成物 (2 5 9 m g) を得た。

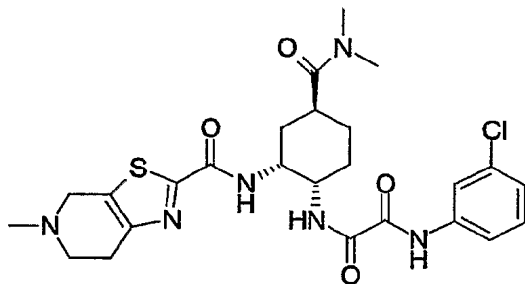
この粗生成物 (2 5 9 m g) と上記のリチウム塩 (2 4 9 m g) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 5 m l) に加え、さらに 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1 6 6 m g) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2 3 5 m g) を加えて、室温で 6 3. 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9 3：7) で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0. 8 5 5 m l) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加えて、生じた沈殿をろ取

し、標題化合物 (209mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.57 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.95–2.13 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80–3.00 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10–3.40 (2H, m), 3.40–3.80 (2H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.37–4.80 (3H, m), 7.90–8.10 (2H, m), 8.45 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 9.10–9.30 (1H, br), 10.26 (1H, s), 11.30–11.60 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例193]  $\text{N}^1$ -(3-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

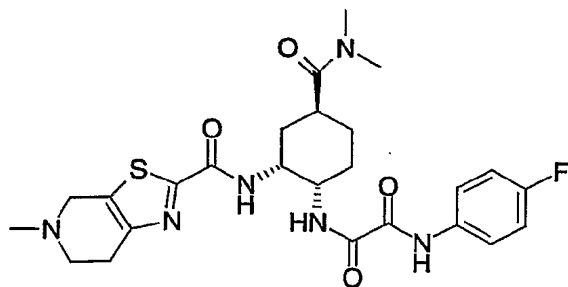


参考例270で得た化合物 (222mg) と3-クロロアニリン (63 $\mu$ l) をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (68mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (144mg) を加え、室温で4.0時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減

圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝３０：１）で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、１規定塩酸エタノール溶液（０．５０ｍｌ）を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物（１７４ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : １．４５－１．６２（１Ｈ，ｍ），１．６５－１．９０（３Ｈ，ｍ），１．９８－２．２０（２Ｈ，ｍ），２．７９（３Ｈ，ｓ），２．８８－３．１０（１Ｈ，ｍ），２．９３（３Ｈ，ｓ），２．９４（３Ｈ，ｓ），３．１５－３．４０（２Ｈ，ｍ），３．４０－３．９０（２Ｈ，ｍ），３．９５－４．１０（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．８０（３Ｈ，ｍ），７．１９（１Ｈ，ｄｄ， $J=9.3, 2.0\text{ Hz}$ ），７．３７（１Ｈ，ｄ， $J=8.2\text{ Hz}$ ），７．７７（１Ｈ，ｄ， $J=8.3\text{ Hz}$ ），７．９２－８．０５（１Ｈ，ｍ），８．７５（１Ｈ，ｄ， $J=7.3\text{ Hz}$ ），８．９５－９．２０（１Ｈ，ｂｒ），１０．８７（１Ｈ，ｓ），１１．２５－１１．４５（１Ｈ，ｂｒ）．

[実施例１９４]  $\text{N}^1$ －（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕－２－〔（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－ｃ〕ピリジン－２－イル）カルボニル〕アミノ〕シクロヘキシル）－ $\text{N}^2$ －（４－フルオロフェニル）エタンジアミド 塩酸塩



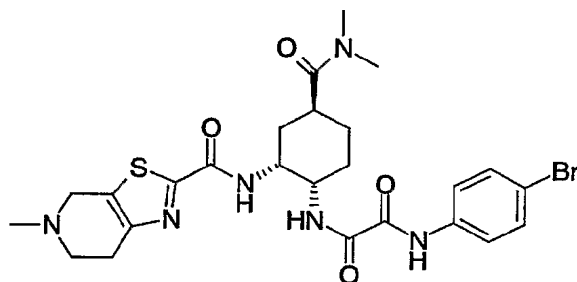
実施例１９１に記載された方法と同様にして、参考例２５４で得た化合物を加水分解し、参考例２５３で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題

化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–2.13 (6H, m), 2.77 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.12–3.82 (7H, m), 3.93–4.04 (1H, m), 4.38–4.46 (1H, m), 4.35–4.75 (1H, m), 7.11–7.21 (2H, m), 7.72–7.84 (2H, m), 8.73 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.93–9.02 (1H, m), 10.70 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 531 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例195]  $N^1$ -(4-ブロモフェニル)- $N^2$ -( $(1S, 2R, 4S)$ -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

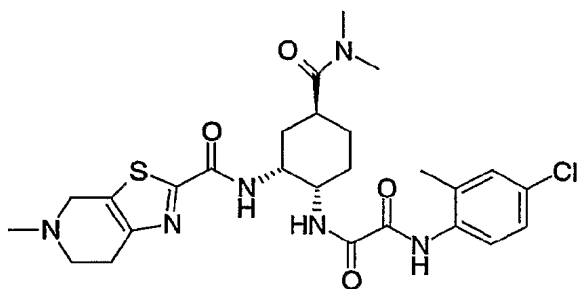


参考例255で得た化合物(152mg)をテトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.20ml)、メタノール(5.0ml)を順次加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残さに塩化メチレン(10ml)と1規定塩酸(2.0ml)を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、2-(4-ブロモアニリノ)-2-オキソ酢酸の粗生成物を無色固体として得た。この粗生成物および参考例253で得た化合物(280mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物

(90 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(226 mg)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=97：3)で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(191  $\mu$ l)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(103 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.43-1.57 (1H, m), 1.59-1.80 (3H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.84-2.98 (7H, m), 3.18 (2H, br. s), 3.39-3.72 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.20-4.80 (3H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.97-9.09 (1H, m), 10.82 (1H, s), 11.11 (1H, br. s).  
 $\text{MS (FAB)} m/z$ : 591 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例196]  $\text{N}^1$ -(4-クロロ-2-メチルフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[ (ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



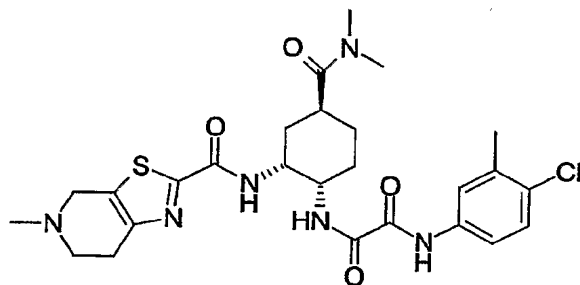


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 256 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.55 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.80–3.00 (7H, m), 3.31 (2H, br. s), 3.40–3.70 (2H, br), 3.95–4.05 (1H, m), 4.35–4.70 (3H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.00–9.15 (1H, br), 10.19 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 197]  $N^1$ -(4-クロロ-3-メチルフェニル)- $N^2$ -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



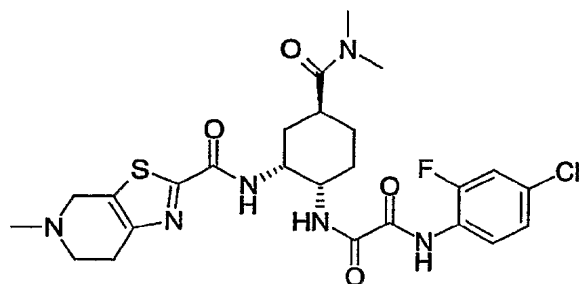
実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 257 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.53 (1H, m), 1.68

−1. 80 (3H, m), 1. 98−2. 09 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 2. 79 (3H, s), 2. 80−3. 00 (1H, m), 2. 95 (6H, s), 3. 17−3. 19 (3H, m), 3. 40−3. 80 (1H, m), 3. 93−4. 02 (1H, m), 4. 44−4. 56 (3H, m), 7. 38 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 65 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 74 (1H, s), 8. 75 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 96 (1H, d, J=8. 0Hz), 10. 69 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 561 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例198] N<sup>1</sup>−(4−クロロ−2−フルオロフェニル)−N<sup>2</sup>−((1S, 2R, 4S)−4−[(ジメチルアミノ)カルボニル]−2−{[(5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ[5, 4−c]ピリジン−2−イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



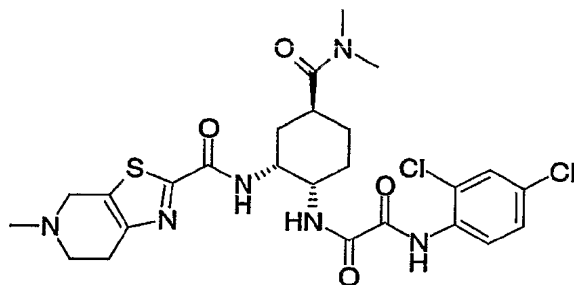
実施例191に記載された方法と同様にして、参考例258で得た化合物を加水分解し、参考例253で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 40−1. 55 (1H, m), 1. 58−1. 80 (3H, m), 1. 95−2. 12 (2H, m), 2. 77 (3H, s), 2. 80−3. 00 (1H, m), 2. 91 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 3. 10−3. 40 (2H, m), 3. 40−3. 80 (2H, m), 3. 95−4. 05 (1H, m), 4. 30−4. 80 (3H, m), 7. 29

(1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=10.3, 2.0$  Hz), 7.61 (1H, t,  $J=8.4$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 9.00–9.20 (1H, br), 10.38 (1H, s), 11.20–11.45 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 565 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例199] N<sup>1</sup>–(2, 4–ジクロロフェニル)–N<sup>2</sup>–((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



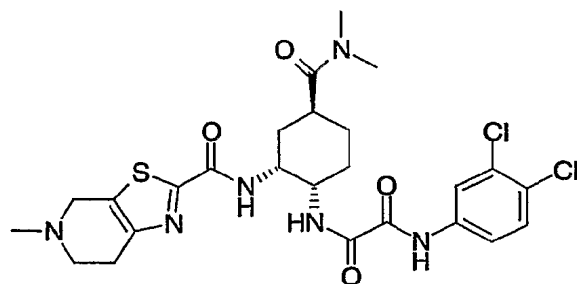
参考例270で得た化合物(300mg)をN, N–ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、2, 4–ジクロロアニリン(165mg)、1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド 塩酸塩(260mg)、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(91mg)を加え、室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=47：3)により精製し、標題化合物の遊離塩基を得た。これを塩化メチレンに溶かし、1規定塩酸エタノール溶液(108μl)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、ジエチルエーテルを滴下し、生じた沈殿をろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄し、

標題化合物 (60 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.77 (4H, m), 2.03–2.12 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.92–2.96 (7H, m), 3.25 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.98–4.04 (1H, m), 4.40–4.43 (1H, m), 4.45 (1H, br. s), 4.69 (1H, br. s), 7.48 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, br. s), 10.25 (1H, s), 11.55 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 581 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例200]  $\text{N}^1$ -(3,4-ジクロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( $(1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{S})$ -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド



3,4-ジクロロアニリン (1.62 g) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (1.67 ml)、クロロオキシ酢酸 メチル エステル (1.01 ml) を順次加え、室温で21時間攪拌した。反応液に水と塩化メチレンを加えて分液した後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を

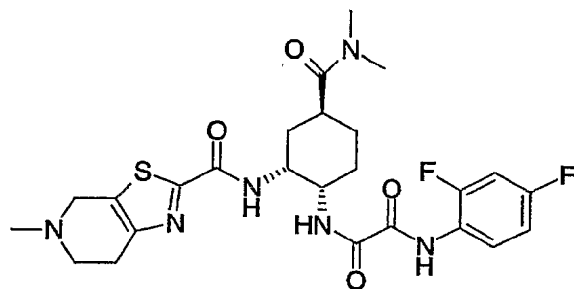
エタノール（50 ml）に溶解し、水（25 ml）、水酸化リチウム 1 水和物（629 mg）を順次加え、室温で12.5時間攪拌した。さらに水酸化リチウム 1 水和物（629 mg）を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固した。残渣に水とジエチルエーテルを加えて分液した後、水層に塩酸を加え酸性とした。生じた固体を濾取することにより2-（3,4-ジクロロアニリノ）-2-オキソ酢酸の粗生成物（1.62 g）を無色固体として得た。この粗生成物（191 mg）および参考例253で得た化合物（250 mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物（110 mg）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（157 mg）を加え、室温で67時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸 エチル エステルを加えて分液した後、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=95：5）で精製し、標題化合物（154 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77–1.88 (1H, m), 1.91–1.95 (1H, m), 2.05–2.10 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.77–2.99 (6H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.68 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.74 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.08–4.13 (1H, m), 4.69–4.72 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.41 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 9.27 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 581 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例201]  $\text{N}^1$ -（2,4-ジフルオロフェニル）- $\text{N}^2$ -（（1S, 2R, 4S）-4-〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕-2-〔（5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ〔5,4-c〕ピリジン-2-イル）カルボ

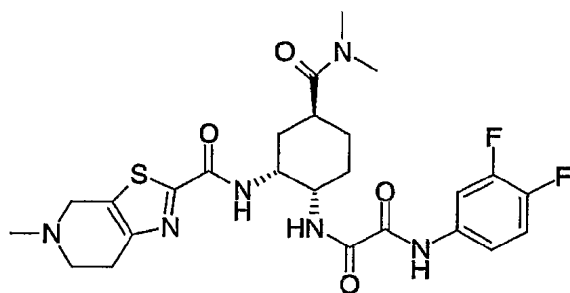
ニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド



実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 259 で得た化合物を加水分解した後、参考例 253 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55–1.62 (1H, m), 1.67–1.98 (2H, m), 2.01–2.18 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.77–3.00 (4H, m), 2.95 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.65–3.78 (2H, m), 4.06–4.15 (1H, m), 4.66–4.73 (1H, m), 6.85–6.94 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.22–8.29 (1H, m), 9.36 (1H, br).

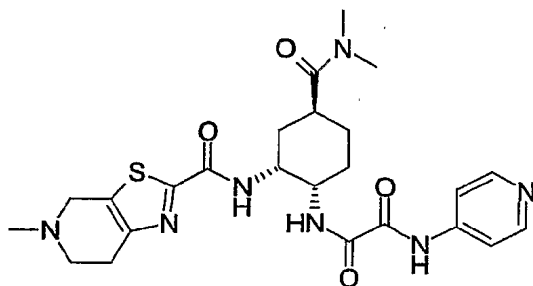
[実施例 202]  $\text{N}^1$ –(3, 4–ジフルオロフェニル)– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド



実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 260 で得た化合物を加水分解した後、参考例 253 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56–1.73 (1H, m), 1.77–1.99 (2H, m), 2.00–2.18 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–3.00 (4H, m), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.64–3.79 (2H, m), 4.05–4.14 (1H, m), 4.68–4.75 (1H, m), 7.09–7.21 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, ddd,  $J=12.0, 7.1, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.22 (1H, br).

[実施例 203]  $\text{N}^1$ -( (1S, 2R, 4S) -4-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) - $\text{N}^2$ -(ピリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

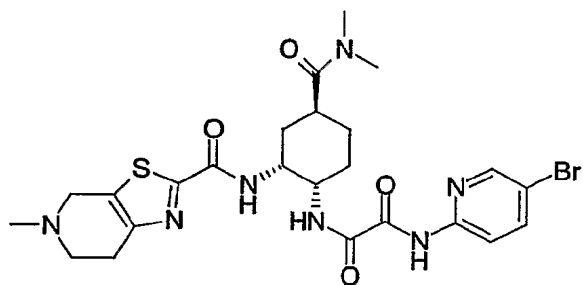


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 261 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–2.10 (6H, m), 2.77 (3H, s), 2.927 (3H, s), 2.933 (3H, s), 3.05–4.20 (8H, m), 4.40–4.55 (1H, m), 8.27 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.71 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.10–9.30 (1H, br), 11.81 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 514 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 204]  $\text{N}^1$ –(5–ブロモピリジン–2–イル)– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチルー4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例 195 に記載された方法と同様にして、参考例 262 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

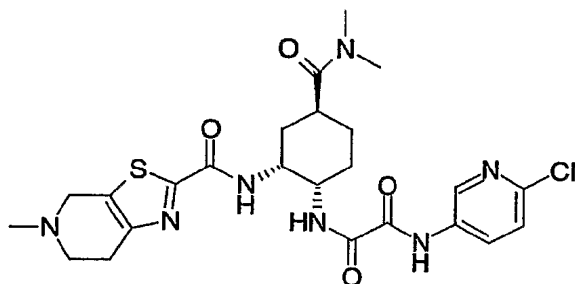
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.43–1.57 (1H, m), 1.61–1.81 (3H, m), 1.98–2.15 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.89–3.01 (4H, m), 3.18 (2



H, br. s), 3.50 (2H, br. s), 3.95–4.05 (1H, m), 4.35–4.62 (3H, m), 7.97 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 9.18 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 10.25 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 592 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例205] N<sup>1</sup>–(6–クロロピリジン–3–イル)–N<sup>2</sup>–((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチルー4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



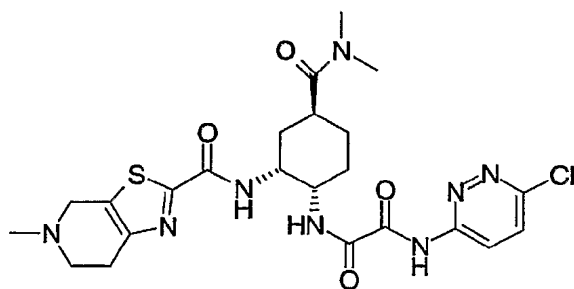
粗生成物である参考例263で得た化合物(200mg)をメタノール(10ml)に溶かし、50℃に加熱し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加えて5分間攪拌した。ここに1規定塩酸水溶液を加えてpHを弱酸性に調節し、溶媒を減圧下で留去して、2–[(2–クロロピリジン–5–イル)アミノ]–2–オキソ酢酸を含む残渣を得た。この残渣と参考例253で得た化合物(250mg)にN,N–ジメチルホルムアミド(5ml)を加え、さらに1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド 塩酸塩(328mg)、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(46mg)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を

減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝４：３）により精製し、標題化合物の遊離塩基を淡黄色固体として得た。これを塩化メチレンに溶かし、１規定塩酸エタノール溶液（８６２μｌ）を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、酢酸エチル、ジエチルエーテルを滴下し、生じた沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄することで標題化合物（２２９ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : １．４６－１．７５（４Ｈ，ｍ），１．９９－２．０９（２Ｈ，ｍ），２．７９（３Ｈ，ｓ），２．９２－２．９５（７Ｈ，ｍ），３．１２－３．５３（３Ｈ，ｍ），３．７０（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），３．９９－４．０６（１Ｈ，ｍ），４．４４（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），４．６９，４．７３（１Ｈ，ｅａｃｈ ｓ），７．５３（１Ｈ，ｄ， $J=8.5\text{ Hz}$ ），８．２３－８．２５（１Ｈ，ｍ），８．７２－８．７７（１Ｈ，ｍ），８．８５（１Ｈ，ｓ），９．０７，９．１６（１Ｈ，ｅａｃｈ ｄ， $J=8.1\text{ Hz}$ ），１１．０９（１Ｈ，ｄ， $J=8.1\text{ Hz}$ ），１１．７８（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

$\text{MS (FAB)} m/z$ : ５４８ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ．

〔実施例２０６〕  $\text{N}^1$ －（６－クロロピリダジン－３－イル）－ $\text{N}^2$ －（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕－２－〔（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－ｃ〕ピリジン－２－イル）カルボニル〕アミノ} シクロヘキシル）エタンジアミド 塩酸塩

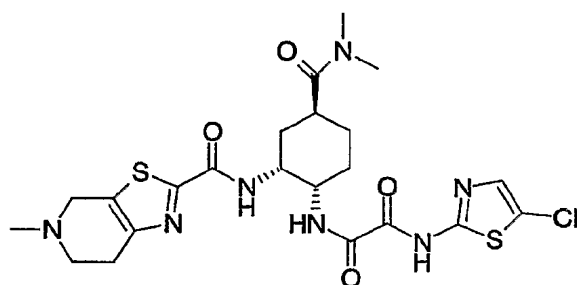


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 264 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.44–1.57 (1H, m), 1.62–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.86 (3H, br. s), 2.94 (3H, s), 2.95–3.01 (1H, m), 3.14–3.23 (2H, m), 3.45–3.63 (2H, m), 3.96–4.08 (1H, m), 4.40–4.60 (3H, m), 7.97 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.69 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.06 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 207]  $\text{N}^1$ –(5–クロロチアゾール–2–イル)– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



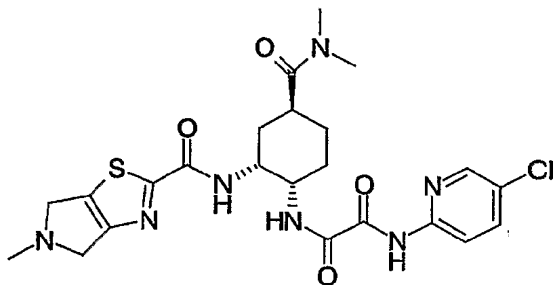
実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 265 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.35–2.10 (6H, m), 2.77

(3H, s), 2.92 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.05-4.23 (8H, m), 4.32-4.80 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.14 (1H, d, J=7.6 Hz).

MS (FAB) m/z : 554 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例208] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチルー5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

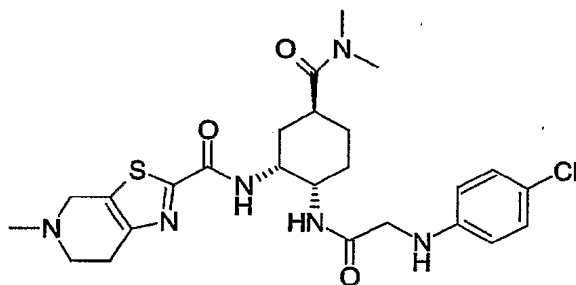


参考例266で得た化合物(210mg)と参考例272で得た化合物(350mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(205mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(290mg)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(0.46ml)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(248mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.47–1.50 (1H, m), 1.69–1.76 (3H, m), 1.98–2.06 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98–3.05 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.49–4.62 (6H, m), 7.98–8.03 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 10.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例209] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロアニリノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

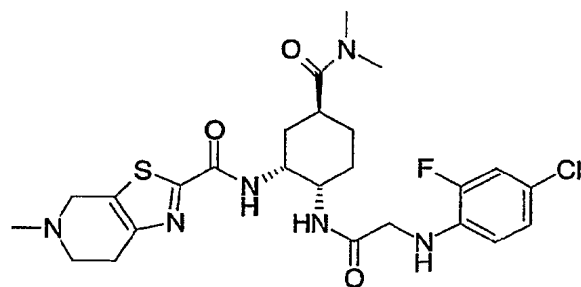


参考例267で得た化合物(2.3g)をエタノール(10ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(20ml)を加えた後、水で希釈後、30分間攪拌した。析出した不溶物を濾取し、2-(4-クロロアニリノ)酢酸(1.05g)を無色固体として得た。この固体および参考例253で得た化合物(0.25g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.11g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(0.23g)を加え、室温で4日間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽

和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝97：3）で精製した。得られた淡黄色固体をエタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物（0.15 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.41 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.82–1.95 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.99–3.10 (1H, m), 3.10–3.22 (2H, m), 3.42–3.60 (2H, m), 3.60–3.77 (2H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 4.35–4.48 (2H, m), 4.68–4.80 (1H, m), 6.40 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 6.44 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 7.70–7.89 (1H, m), 8.35–8.42 (1H, m), 11.05–11.38 (1H, m).

[実施例210] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

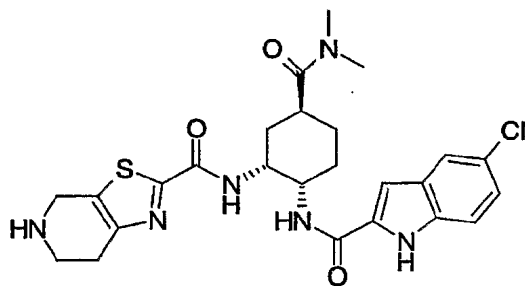


実施例209に記載された方法と同様にして、参考例268で得た化合物を加

水分解し、参考例 2 5 3 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.42 (1H, m), 1.55–1.78 (3H, m), 1.80–2.00 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.99–3.10 (1H, m), 3.10–3.22 (2H, m), 3.42–3.60 (2H, m), 3.60–3.77 (2H, m), 3.85–4.00 (1H, m), 4.33–4.48 (2H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 6.41 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.73 (1H, dt,  $J=8.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=11.7, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.78–7.92 (1H, m), 8.35–8.42 (1H, m), 11.18–11.50 (1H, m).

[実施例 2 1 1] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



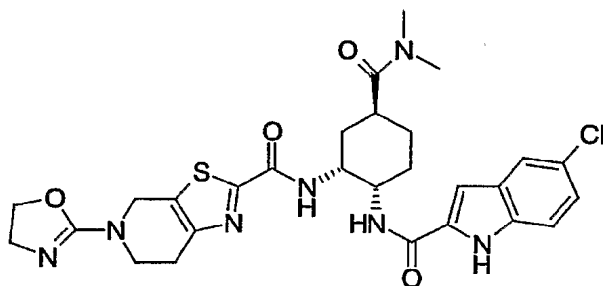
実施例 2 と同様の方法により参考例 4 3 2 で得た化合物と参考例 3 4 で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–2.15 (6H, m), 2.80 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.95–3.15 (2H, m), 3.35–3.55 (2H, m), 4.05–4.

2.0 (1H, m), 4.46 (2H, s), 4.50–4.65 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.68 (1H, s), 8.30–8.45 (1H, br), 9.30–9.50 (1H, br), 11.78 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 529 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 212] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 211 で得た化合物 (250 mg) を塩化メチレンに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えよく攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、トリエチルアミン (0.5 ml) およびブロモエチルイソシアネート (43  $\mu$ l) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 22:3) で精製し、標題化合物 (227 mg) を得た。

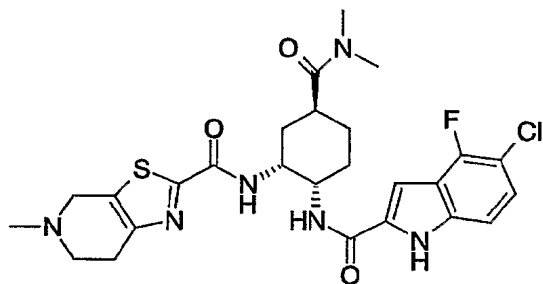
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50–2.15 (4H, m), 2.15–2.40 (2H, m), 2.80–3.00 (1H, m), 2.97 (3H, s),



3. 11 (3H, s), 3. 70-3. 95 (4H, m), 4. 10-4. 30 (1H, m), 4. 30-4. 50 (2H, m), 4. 60-4. 70 (1H, m), 4. 74 (2H, s), 6. 85 (1H, s), 7. 21 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2 \text{ Hz}$ ), 7. 34 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7. 50 (1H, br. s), 7. 62 (1H, s), 7. 87 (1H, br. s), 9. 48 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 598 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例213] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例144で得た化合物(140mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、参考例274で得た化合物(100mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(140mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(110mg)を加えて室温で18時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステルに分配し、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:19)で精製し、(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-4-フルオロインドール

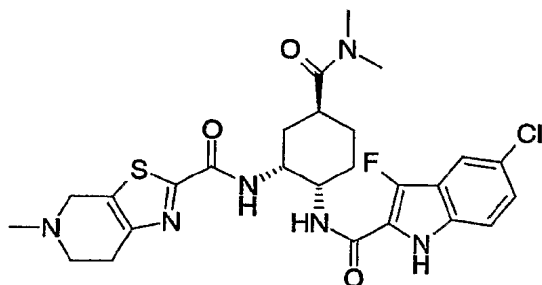
ル-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (260mg) を得た。

上記の粉末を塩化メチレン (5ml) に溶解し、4 規定塩酸ジオキサノール溶液 (1.2ml) を加えた。反応液を室温で3.5時間攪拌後、減圧下で溶媒を留去した。残さに塩化メチレン (10ml) を加えて濃縮し、この操作を3回繰り返した後、残さを減圧下に乾燥して粗製のN-{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボキサミドを得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解し、参考例10で得た化合物 (150mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (140mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (110mg) を加えて室温で18時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステル-テトラヒドロフラン混液に分配して、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:19) で精製し、標題化合物の遊離塩基 (270mg) を得た。これを塩化メチレン (10ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.72ml) を加えて室温で30分攪拌し、析出した結晶を濾取し、標題化合物 (200mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.24-1.98 (6H, m), 2.33-3.33 (6H, m), 2.81 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.12 (1H, br. s), 4.30-4.70 (1H, m), 4.60 (1H, br. s), 7.21 (1H, s), 7.27 (2H, br. s), 8.37 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 12.11 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 561 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例214] N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [ (5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

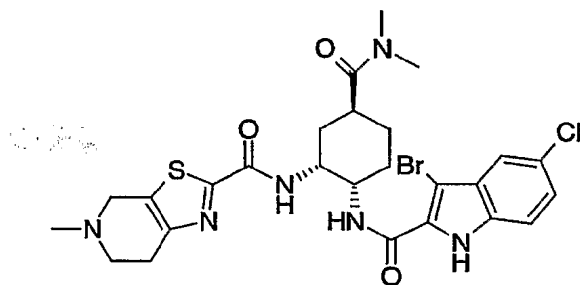


参考例279で得た化合物 (250 mg) を塩化メチレン (60 ml) に溶解し、4 規定塩酸ジオキササン溶液 (1.3 ml) を加えた。反応液を室温で5.5 時間攪拌後、さらに4 規定塩酸ジオキササン溶液 (0.65 ml) を加え室温で1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さに塩化メチレン (10 ml) を加え再び濃縮する操作を3 回繰り返した。残さを減圧下に乾燥して得られた粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、参考例10で得た化合物 (160 mg)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (150 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (120 mg) を加えて室温で18 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステル混液に分配して、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=2:23→1:9) で2度精製し、標題化合物の遊離塩基 (260 mg) を得た。これを塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.69 ml) を加えて室温で30 分攪拌後、溶媒を留去した。残さを

メタノールに溶解し、ジエチルエーテルとヘキサンを加えて結晶化させ、これを濾取して標題化合物（230mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.56 (1H, m), 1.73–1.78 (3H, m), 1.94–2.02 (2H, m), 2.33–3.55 (6H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.98 (3H, s), 4.17 (1H, br. s), 4.30–4.80 (1H, br), 4.62 (1H, br. s), 7.25 (1H, d,  $J=8.8$ , 1.7Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$ , 1.7Hz), 7.65 (1H, d,  $J=1.7$ Hz), 7.72 (1H, d,  $J=5.9$ Hz), 8.74 (1H, d,  $J=8.0$ Hz), 10.85–11.35 (1H, br), 11.71 (1H, s).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例215] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{{[ (3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ}-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



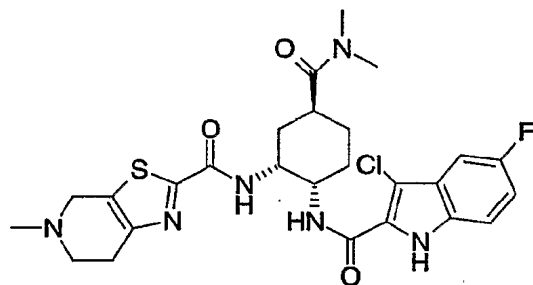
実施例214と同様の方法で、参考例282で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.51–2.01 (6H, m), 2.33–3.29 (7H, m), 2.81 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.20 (1H, br. s), 4.48 (1H, br), 4.

7.04–7.73 (1H, m), 7.29 (1H, dd,  $J=8.9, 1.8$  Hz), 7.45–7.49 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 12.31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 622 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例216] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{{[ (3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ}-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



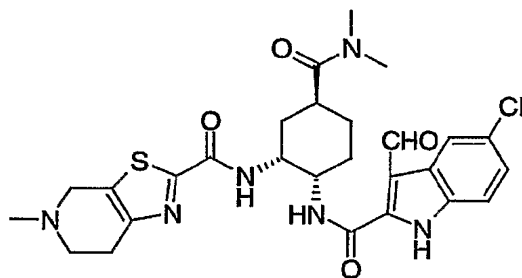
実施例5と同様の方法で、参考例253で得た化合物と参考例284で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.40–1.51 (1H, m), 1.75–2.00 (5H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10–3.21 (3H, m), 3.29–3.41 (4H, m), 4.11–4.21 (1H, m), 4.62–4.75 (1H, m), 7.14 (1H, dt,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J=8.8, 4.4$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 12.10 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例217] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{{[ (5-クロロ-3-ホ

ルミルインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

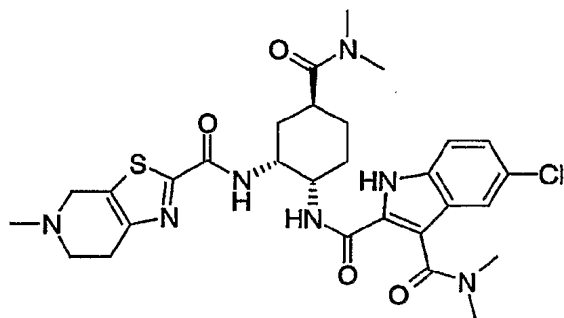


実施例5と同様の方法で、参考例253で得た化合物と参考例286で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.51 (1H, m), 1.75–1.89 (4H, m), 1.90–2.01 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.05–3.33 (3H, m), 3.60–3.71 (1H, m), 4.11–4.21 (1H, m), 4.32–4.44 (1H, m), 4.62–4.75 (2H, m), 7.35 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 9.92 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 10.15 (1H, t,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 13.00 (1H, d,  $J=6.4$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 571 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例218] 5-クロロ- $\text{N}^2$ -( $(1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{S})$ -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)- $\text{N}^3$ ,  $\text{N}^3$ -ジメチルインドール-2,3-ジカルボキサミド 塩酸塩

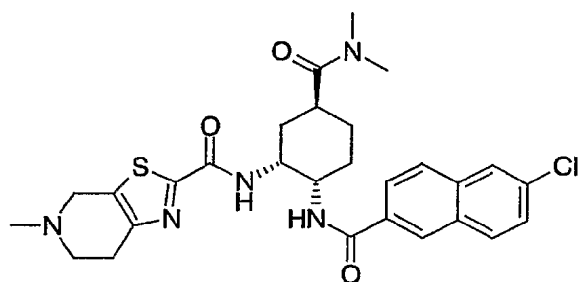


実施例 5 と同様の方法で、参考例 2 5 3 で得た化合物と参考例 2 8 9 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1. 40–1. 51 (1H, m) , 1. 75–2. 01 (5H, m) , 2. 78 (9H, s) , 2. 93 (3H, s) , 3. 01 (3H, s) , 3. 10–3. 33 (3H, m) , 3. 40–3. 50 (1H, m) , 3. 65–3. 75 (1H, m) , 4. 01–4. 09 (1H, m) , 4. 32–4. 44 (1H, m) , 4. 62–4. 75 (2H, m) , 7. 25 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) , 7. 40–7. 50 (2H, m) , 8. 62 (1H, br) , 9. 08 (1H, br) , 12. 28 (1H, br) .

MS (FAB)  $m/z$  : 614 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 2 1 9] N- { (1 R, 2 S, 5 S) -2- [ (6-クロロ-2-ナフトイル) アミノ] -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



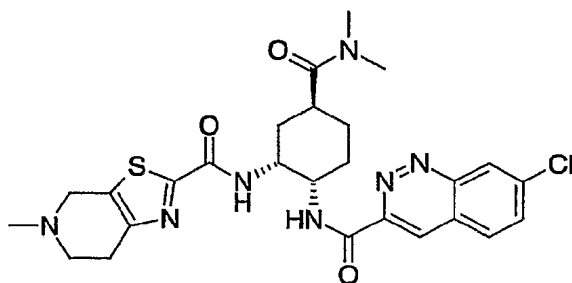
参考例 294 で得た化合物 (270 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール (10 ml) を加えて 90 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さを N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、参考例 10 で得た化合物 (110 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (100 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (70 mg) を加えて室温にて 23 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して水を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1→10:1) で 2 回精製し、得られた遊離塩基をメタノールに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.30 ml) を加えた。溶媒を減圧留去し、残さを酢酸 エチル エステルで洗浄して標題化合物 (130 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45-1.60 (1H, m), 1.70-1.90 (3H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.00-3.22 (3H, m), 3.53 (2H, br), 4.10-4.20 (1H, m), 4.30-4.70 (3H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 554 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 220] 7-クロロ-N-( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



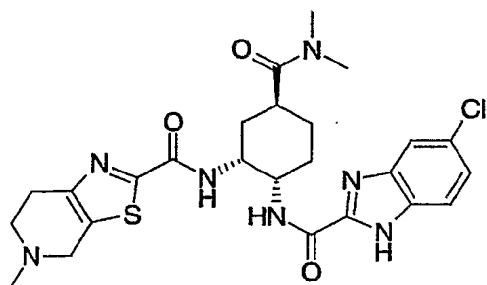


実施例 219 と同様の方法で、参考例 299 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50–1.65 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.85–3.05 (8H, m), 3.15–3.25 (2H, m), 3.40–3.80 (1H, m), 4.25–4.80 (4H, m), 8.02 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.96 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.53 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 556 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 221] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

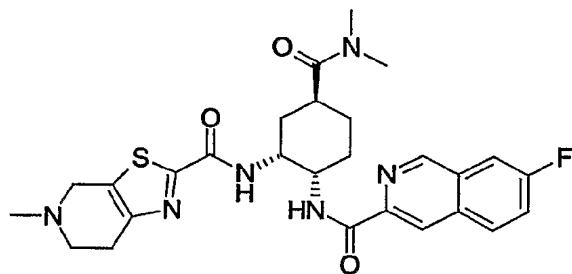


実施例 219 と同様の方法で、参考例 300 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.60–1.83 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (6H, s), 3.00–3.30 (3H, m), 3.47 (2H, br. s), 4.10–4.75 (4H, m), 7.30 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 8.75–8.87 (1H, m), 9.09 (1H, dd,  $J=12.5, 8.8\text{ Hz}$ ), 11.20–11.40 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 546 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 222] N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-7-フルオロイソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



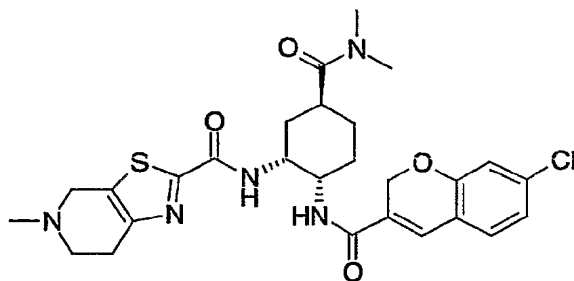
実施例 5 と同様の方法で、参考例 253 で得た化合物と参考例 304 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.60 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.95–2.05 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90–3.90 (5H, m), 2.93 (3H, s), 2.96 (3H, s), 4.10–4.75 (4H, m),

7. 75–7. 85 (1H, m), 8. 00–8. 05 (1H, m), 8. 30–8. 35 (1H, m), 8. 61 (1H, s), 8. 93 (2H, d, J=7. 3 Hz), 9. 31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 539 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例223] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (7-クロロ-2H-クロメン-3-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

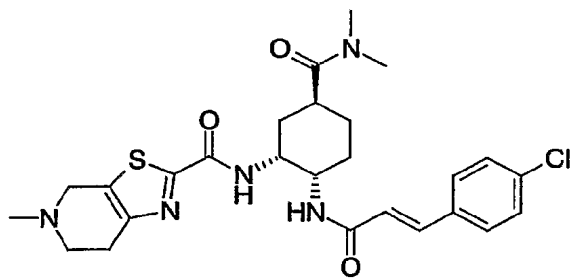


参考例252で得た化合物(220mg)をメタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(180mg)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下で濃縮した。残さをN, N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、参考例306で得た化合物(108mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(78mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(196mg)を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残さに塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精製し、淡黄色泡状物質を得た。この泡状物質を塩化メチレン(2ml)に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(363μl)を加えた。溶液を減圧下で濃縮した後、残さにジエチルエーテルを加え、析出した沈殿物をろ取し、標題化合物(175mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–1.52 (1H, m), 1.55–1.96 (5H, m), 2.78 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.01–3.12 (1H, m), 3.13–3.28 (2H, m), 3.40–3.85 (2H, m), 3.92–4.00 (1H, m), 4.35–4.80 (3H, m), 4.84 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.89 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=8.1, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  : 558 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例224] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-プロペノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



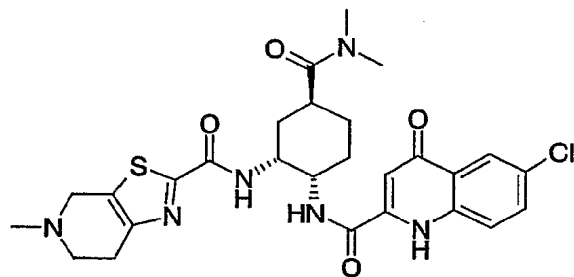
実施例219と同様の方法で、参考例307で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.35–1.55 (1H, m), 1.55–1.90 (4H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.05–3.30 (3H, m), 3.40–3.55 (1H, m), 3.60–3.75 (1H, m), 3.93–4.03 (2H, m),

4. 35–4. 50 (1H, m), 4. 50–4. 60 (1H, m), 4. 60–4. 75 (1H, m), 6. 65 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7. 35 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7. 44 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 55 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8. 03 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8. 34 (1H, br. s), 11. 25–11. 70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 530 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例225] 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-カルボキサミド 塩酸塩



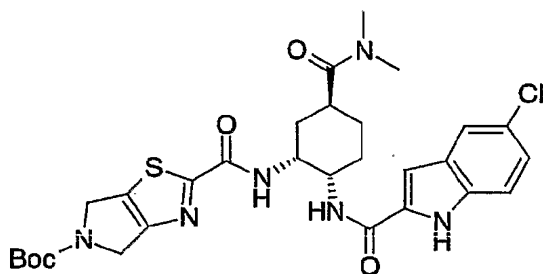
実施例5と同様の方法で、参考例253で得た化合物と参考例309で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 43–1. 60 (1H, m), 1. 65–2. 10 (3H, m), 2. 79 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 2. 99 (3H, s), 3. 05–3. 20 (2H, m), 3. 20–3. 80 (5H, m), 4. 08–4. 20 (1H, m), 4. 35–4. 50 (1H, m), 4. 60–4. 70 (1H, m), 4. 70 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6. 77 (1H, br. s), 7. 73 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7. 94 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7. 97 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8. 54 (1H, br. s), 8. 80–9. 00 (1H, m), 11. 18–11.

4.2 (1H, br), 11.70–12.50 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 571 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 226] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{(ジメチルアミノ)カルボニル}シクロヘキシル]アミノカルボニル]-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル



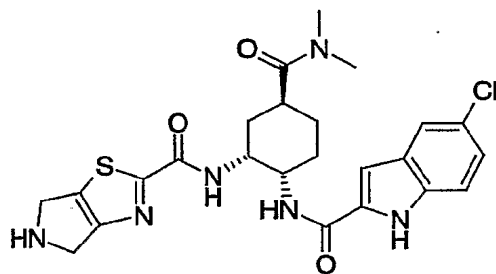
1) 参考例 310 で得た化合物 (1.46 g) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、室温で塩酸エタノール溶液 (10 ml) を加えて 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去しエタノールを加えて濃縮し、残さにジイソプロピルエーテルを加えて固化して濾取し、N-{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩を得た。

2) これを室温で N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、参考例 406 で得た化合物 (1.31 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (640 mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.36 g) を加え、3 日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1:19) を用いて精製し、標題化合物 (1.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.53 (9H, s), 1.70–2.40 (6H, m), 2.80–3.20 (7H, m), 4.15–4.25 (1H, m), 4.55–4.80 (5H, m), 6.83 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40–7.50 (1H, m), 7.61 (1H, br. s), 7.72–7.80 (1H, m), 9.41 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 615 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例227] 5-クロロ-N-{(1S, 2R, 4S)-2-[[ (5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ]-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

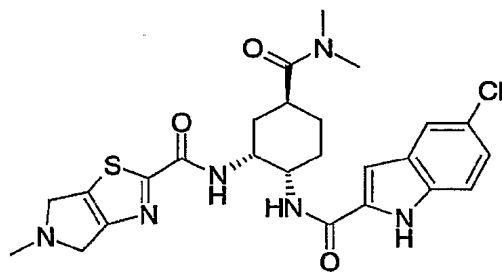


実施例226で得た化合物(1.22 g)を塩化メチレン(5 ml)に溶解し、室温で塩酸エタノール溶液(10 ml)を加えて1時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：塩化メチレン=1：9)で精製し、標題化合物の遊離塩基(636 mg)を無色ガラス状固体として得た。この遊離塩基(200 mg)を1規定塩酸エタノール溶液(1 ml)に溶解し、濃縮後酢酸エチルエステルを加えて固化し、得られた無色粉末を濾取、乾燥して標題化合物(195 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98–3.15 (1H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.44 (2H, br. s), 4.58 (3H, br. s), 7.05 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.45–10.65 (2H, br), 11.78 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 515 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 228] 5-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 18 と同様の方法で、実施例 227 で得た化合物とホルマリリンから標題化合物を得た。

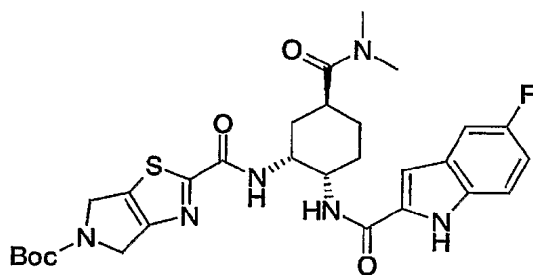
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98–3.06 (1H, m), 3.06 (3H, s), 4.05–4.20 (1H, m), 4.30–5.00 (5H, br.



s), 7.04 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.1$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 11.78 (1H, br. s), 12.14 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 529 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例229] 2- { [ ( (1R, 2S, 5S) -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] カルボニル} -4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル



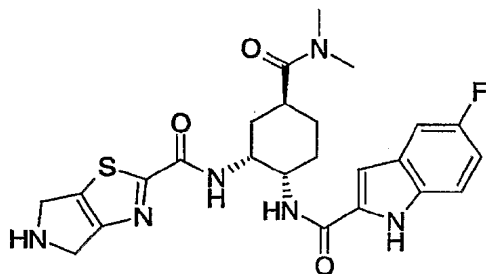
実施例226と同様の方法により、参考例311で得た化合物と参考例406で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 1.60-2.40 (6H, m), 2.80-3.20 (7H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.55-4.80 (5H, m), 6.84-6.87 (1H, m), 7.01 (1H, dt,  $J=2.4, 9.1$  Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.34 (1H, dd,  $J=9.1, 4.3$  Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 9.37-9.45 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 599 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例230] N- { ( (1S, 2R, 4S) -2- [ [ (5, 6-ジヒドロ-

4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ]-4-  
-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

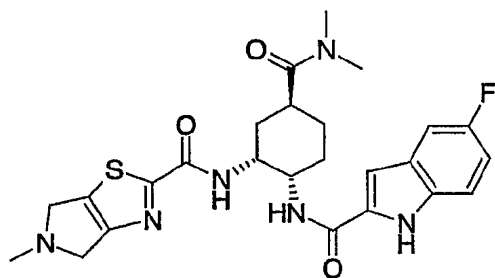


実施例 227 と同様の方法で、実施例 229 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.98–3.15 (1H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.35–4.50 (2H, m), 4.58 (3H, br. s), 6.97–7.10 (2H, m), 7.35–7.47 (2H, m), 8.34 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.53 (2H, br. s), 11.68 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 499 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 231] N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

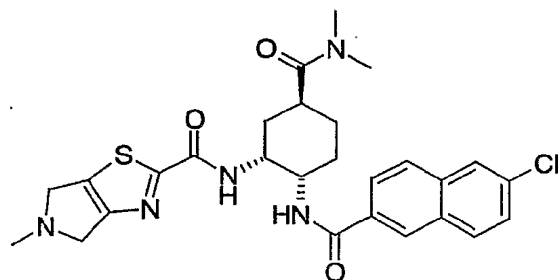


実施例 18 と同様の方法で、実施例 230 で得た化合物とホルマリリンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.90–3.20 (7H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.30–5.00 (5H, br. s), 6.95–7.10 (2H, m), 7.35–7.50 (2H, m), 8.33 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.67 (1H, br. s), 12.37 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 513 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 232] N-[(1R, 2S, 5S)-2-[(6-クロロ-2-ナフトイル)アミノ]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル]-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

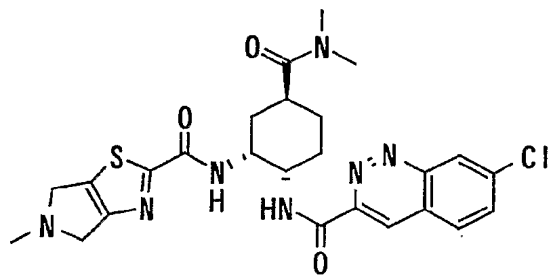


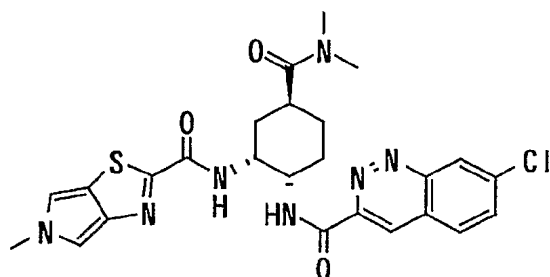
実施例 226 と同様の方法により、参考例 294 で得た化合物と参考例 293 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.48–1.56 (1H, m), 1.71–1.84 (3H, m), 1.95–2.04 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.06–3.15 (2H, m), 4.13–4.14 (1H, m), 4.52–4.63 (4H, m), 7.60 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.45 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 540 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 233] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩および7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド





参考例 299 で得た化合物 (330 mg) のジオキサン (3.0 ml) - 塩化メチレン (3.0 ml) 混合懸濁液に、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (3.0 ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた白色粉末を N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、参考例 293 で得た化合物 (172 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (130 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (192 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=20：1) で精製した。得られた高極性の主生成物のエタノール (4.0 ml) に溶液に、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.35 ml) を加え、溶媒を減圧下で留去した。残さにエタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、7-クロロ-N-(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩 (184 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.50-1.65 (1H, m), 1.70-1.90 (3H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.90-3.05 (1H, m), 2.9

6 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.28–4.37 (1H, m), 4.40–4.95 (5H, br), 8.02 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.43–9.57 (1H, br), 11.75–11.95 (0.5H, br), 12.35–12.55 (0.5H, br).

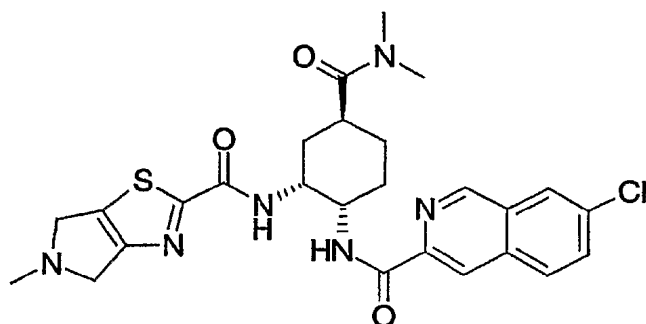
MS (FAB)  $m/z$ : 542 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

また、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製において低極性の副生成物として、7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド (98mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.90–2.25 (6H, m), 2.85–3.00 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.43–4.54 (1H, m), 4.86–4.95 (1H, m), 6.70 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 540 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例234] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



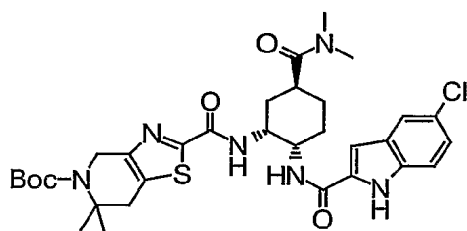
参考例 146 で得た化合物 (500 mg) を塩酸エタノール溶液 (5 ml) に溶かし、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さを N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、参考例 293 で得た化合物 (299 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (71 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (403 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した後、水層から塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=93:7) により精製し、標題化合物の遊離塩基 (260 mg) を淡黄色固体として得た。これを塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (961  $\mu$ l) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、ジエチルエーテルを滴下し、生じた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (260 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47-1.56 (1H, m), 1.71-1.75 (3H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.12-2.15 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98 (1H, br. s), 3.05 (3H, s), 4.19-4.22 (1H, m), 4.44-4.52 (3H, m), 4.74-4.88 (2H, m), 7.87 (1

H, dd,  $J = 8.8, 1.7 \text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s), 8.90–8.92 (2H, m), 9.30 (1H, s), 12.65–12.75 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 541 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 235] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル]アミノ)カルボニル]-6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル



アルゴン雰囲気下、参考例 316 で得た化合物 (95.4 mg) をジエチルエーテル (1 ml) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で tert-ブチルリチウム (1.60 規定ペンタン溶液、 $244 \mu\text{l}$ ) を滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、炭酸ガスを 10 分間吹き込んだ。室温まで昇温し、反応液を減圧下で濃縮した後、残さを N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、参考例 432 で得た化合物 (178 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (48.0 mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (136 mg) を順次加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマ

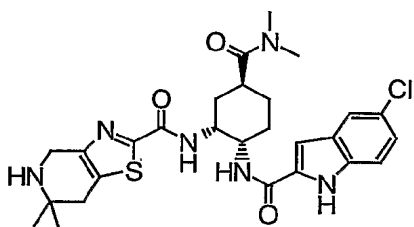


トグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：１９）で精製し、標題化合物（１４０mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．５０（９H, s）, １．５２（３H, s）, １．５４（３H, s）, １．７０－２．１０（４H, m）, ２．１５－２．４５（２H, m）, ２．８０－３．２０（９H, m）, ４．１０－４．２５（１H, br）, ４．６０－４．７５（３H, m）, ６．８５（１H, br. s）, ７．２１（１H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ）, ７．３４（１H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ）, ７．４８（１H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ）, ７．６１－７．６３（１H, m）, ７．８９（１H, br. s）, ９．２７（１H, br. s）.

MS (ESI)  $m/z$  : ６５７ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例２３６] N－{（１R, ２S, ５S）－２－{〔（５－クロロインドール－２－イル）カルボニル] アミノ}－５－〔（ジメチルアミノ）カルボニル] シクロヘキシル}－６, ６－ジメチル－４, ５, ６, ７－テトラヒドロチアゾロ〔４, ５－c〕ピリジン－２－カルボキサミド 塩酸塩



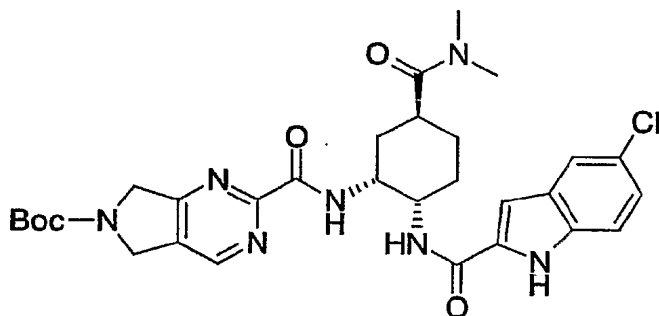
実施例２２７と同様の方法により、実施例２３５で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : １．４０（６H, s）, １．４５－１．６０（１H, m）, １．７０－２．０５（５H, m）, ２．８１（３H, s）, ２．９５－３．１５（６H, m）, ４．０５－４．２０（１H, br）, ４．２５－４．４５（２H, m）, ４．５５－４．６５（１H, m）, ７．０６（１H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ）, ７．１７（１H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ）, ７．４

2 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.34–8.39 (2H, m), 9.77 (1H, br. s), 9.84 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 237] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{(ジメチルアミノ)カルボニル}シクロヘキシル]アミノ)カルボニル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル



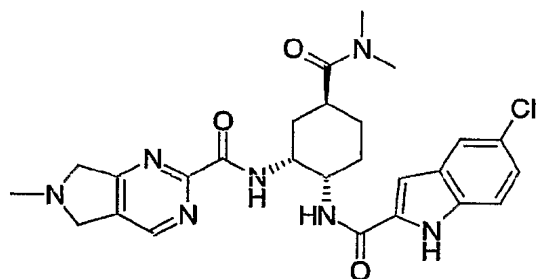
参考例 50 で得た化合物 (1.27 g) をテトラヒドロフラン (48 ml) に溶解し、水酸化リチウム (117 mg)、水 (6.0 ml) を加え室温で 4.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で乾固し、粗製のカルボン酸 リチウム塩 (1.24 g) を得た後、実施例 226 の 2) と同様の方法で、参考例 432 で得た化合物とを縮合して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50–1.70 (1H, m), 1.54 (9H, s), 1.80–2.10 (3H, m), 2.25–2.50 (2H, m), 2.85–2.95 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.15–4.25 (1H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 4.80–4.90 (4H, m), 6.97 (1H, s), 7.15–7.25 (1H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.60–7.65 (1H, m),

8. 15–8. 25 (1H, m), 8. 40–8. 45 (1H, m), 8. 75–8. 85 (1H, m), 9. 40–9. 45 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 611 (M+H) +.

[実施例 238] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-6-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

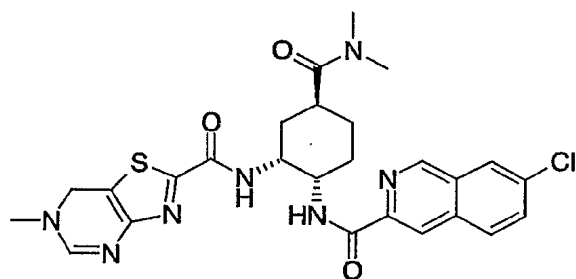


実施例 237 で得た化合物 (367 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で乾固して得た粗生成物とホルマリンから、実施例 18 に記載された方法と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 50–1. 60 (1H, m), 1. 65–2. 10 (5H, m), 2. 81 (3H, s), 2. 90–3. 00 (1H, m), 2. 96 (3H, s), 3. 05 (3H, s), 4. 10–4. 20 (1H, m), 4. 55–4. 65 (1H, m), 4. 65–4. 90 (4H, br), 7. 06 (1H, s), 7. 15 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 1\text{ Hz}$ ), 7. 41 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 66 (1H, d,  $J=1. 7\text{ Hz}$ ), 8. 35–8. 45 (1H, m), 8. 57 (1H, d,  $J=8. 1\text{ Hz}$ ), 9. 00 (1H, s), 11. 80 (1H, s), 11. 90–12. 20 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例239] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(6-メチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

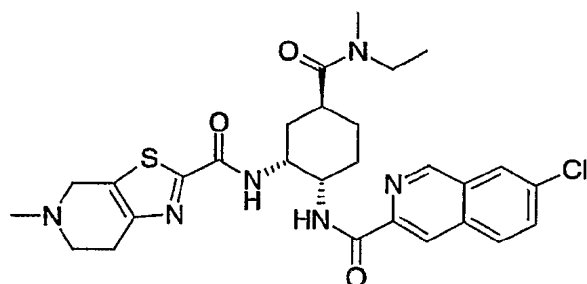


実施例49と同様の方法で、参考例146で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例322で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.50-1.60 (1H, m), 1.70-1.90 (3H, m), 1.90-2.15 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.90-3.05 (1H, m), 3.26 (3H, s), 4.20-4.55 (2H, m), 5.00 (2H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=8.3Hz), 8.94 (1H, d, J=8.1Hz), 9.32 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 554 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例240] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

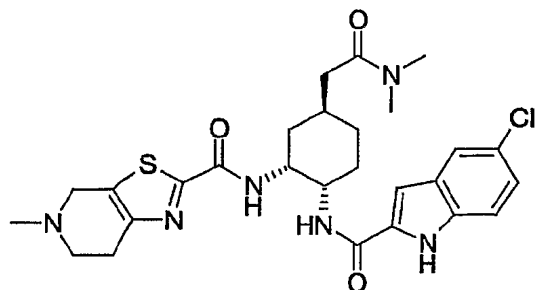


実施例 2 と同様の方法により、参考例 3 2 5 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.98, 1.04 (3H, each t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.52–1.60 (1H, m), 1.74–1.77 (3H, m), 1.96–2.05 (1H, m), 2.15–2.18 (1H, m), 2.77–2.93 (8H, m), 3.17–3.32 (3H, m), 3.49 (1H, br. s), 4.22 (1H, br. s), 4.41–4.45 (1H, m), 4.51 (1H, br. s), 4.69–4.72 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.91–8.98 (2H, m), 9.32 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 11.39, 11.53 (1H, each m).

MS (FAB)  $m/z$ : 569 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 4 1] N- { (1R\*, 2S\*, 5S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

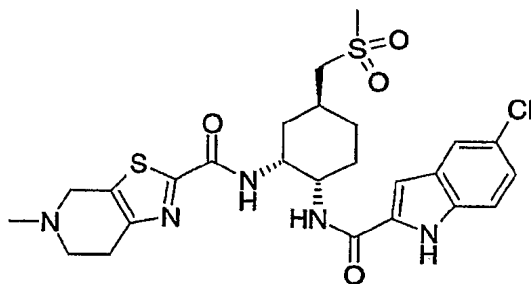


実施例 2 と同様の方法により、参考例 3 3 6 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 13–1. 22 (1H, m), 1. 40–1. 46 (1H, m), 1. 68–1. 99 (5H, m), 2. 18–2. 29 (2H, m), 2. 80 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 3. 22 (2H, br. s), 3. 49 (1H, br. s), 3. 70 (1H, br. s), 4. 09–4. 16 (1H, m), 4. 42–4. 46 (2H, m), 4. 67 (1H, br. s), 7. 03 (1H, s), 7. 16 (1H, dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ ), 7. 42 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7. 67 (1H, s), 8. 01 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8. 40 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 11. 35–11. 58 (1H, m), 11. 76 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 557 ( $M+H$ ) $^+$ .

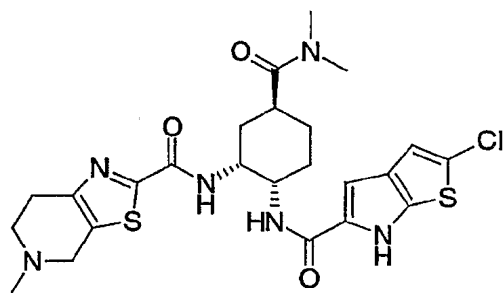
[実施例 2 4 2] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (メチルスルホニル) メチル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 219 と同様の方法で参考例 340 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.35–1.40 (1H, m), 1.55–1.62 (1H, m), 1.70–1.76 (1H, m), 1.88–1.94 (1H, m), 2.03–2.07 (1H, m), 2.13–2.17 (1H, m), 2.30–2.33 (1H, m), 2.43–3.48 (10H, m), 3.60–3.73 (2H, m), 4.11–4.16 (1H, m), 4.40–4.42 (2H, m), 4.68–4.73 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 11.78 (1H, br. s).  
 $\text{MS (ESI)} m/z$  : 564 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 243] N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [ (2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-イル) カルボニル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド



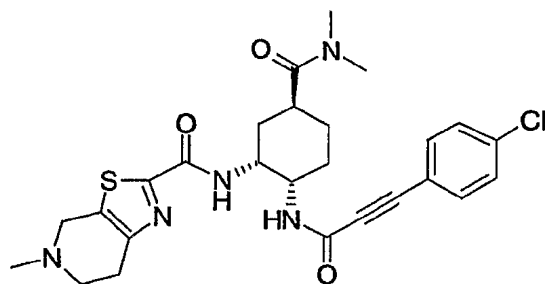
実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 5 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56–1.66 (1H, m), 1.76–1.93 (2H, m), 2.02–2.06 (1H, m), 2.19–2.26 (1H, m), 2.30–2.34 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.79–2.88 (3H, m), 2.91–2.94 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.69–3.77 (2H, m), 4.13–4.19 (1H, m), 4.58–4.61 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 10.54 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 4 4] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[3-(4-クロロフェニル)-2-プロピノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



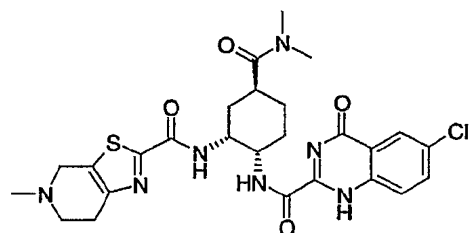


実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 7 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 3 8 – 1. 5 0 (1H, m), 1. 5 8 – 1. 9 2 (4H, m), 2. 7 8 (3H, s), 2. 9 0 (3H, s), 2. 9 7 (3H, s), 3. 0 1 – 3. 2 4 (3H, m), 3. 2 6 – 3. 8 0 (2H, m), 3. 9 0 – 3. 9 8 (1H, m), 4. 3 0 – 4. 7 8 (3H, m), 7. 5 1 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 5 7 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8. 3 4 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8. 8 3 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  : 5 2 8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔実施例 2 4 5〕 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボキサミド 塩酸塩

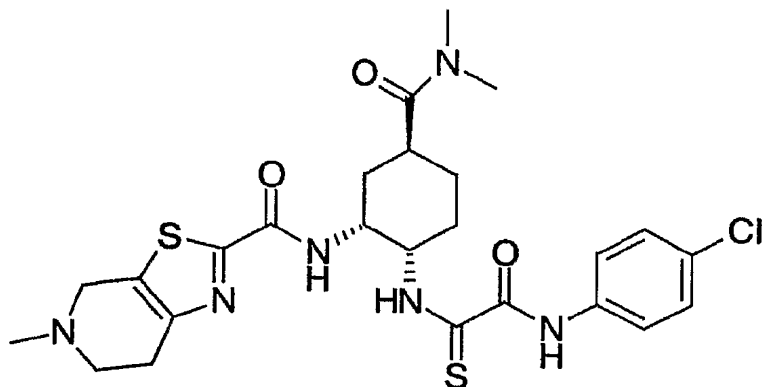


実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 4 5 – 1. 6 0 (1H, m) , 1. 7 0 – 1. 9 0 (3H, m) , 1. 9 0 – 2. 2 0 (3H, m) , 2. 8 0 (3H, s) , 2. 9 3 (3H, s) , 2. 9 7 (3H, s) , 2. 9 8 – 3. 8 0 (4H, m) , 4. 0 5 – 4. 2 0 (2H, m) , 4. 3 5 – 4. 8 0 (3H, m) , 7. 6 3 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) , 7. 9 0 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) , 8. 7 5 – 9. 0 0 (2H, m) , 11. 0 0 – 11. 5 0 (1H, br) , 12. 5 3 (1H, br. s) .

MS (ESI)  $m/z$  : 573 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 4 6] N – { (1R, 2S, 5S) – 2 – { [2 – (4 – クロロアニリノ) – 2 – オキソエタンチオイル] アミノ} – 5 – [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} – 5 – メチルー 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロチアゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 2 – カルボキサミド

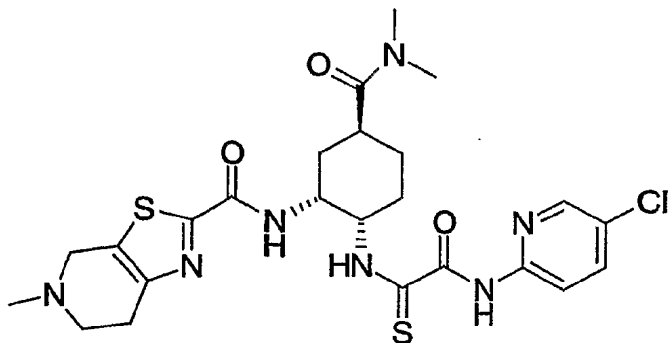


参考例 253 で得た化合物 (184mg) と参考例 351 で得た化合物 (150mg) とをメタノール (1ml) - 塩化メチレン (4ml) に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後 5 分間加熱を継続した。放冷後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=24:1) で精製して標題化合物 (59mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65–1.90 (2H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–2.95 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.68 (1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 4.45–4.60 (1H, m), 4.80–4.85 (1H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.99 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 10.15 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 563 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 247] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソエタンチオイル} アミノ)-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

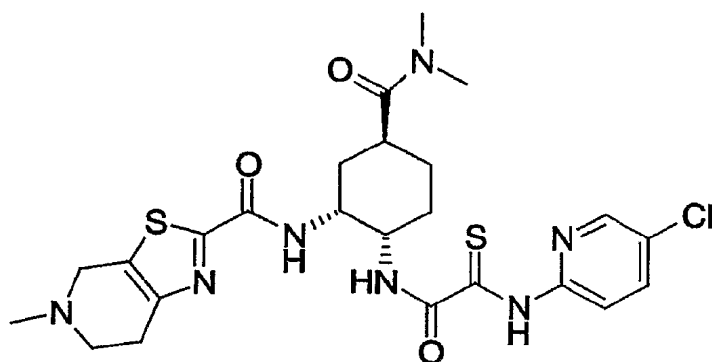


参考例 253 で得た化合物 (184 mg) と参考例 353 で得た化合物 (150 mg) とをメタノール (0.3 ml) - 塩化メチレン (0.3 ml) に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後5分間加熱を継続した。放冷後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=24:1) で精製して標題化合物 (52 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–2.00 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.80–2.95 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.70 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 4.45–4.60 (1H, m), 4.75–4.85 (1H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.06 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 564 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 248] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-チオキソアセチル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

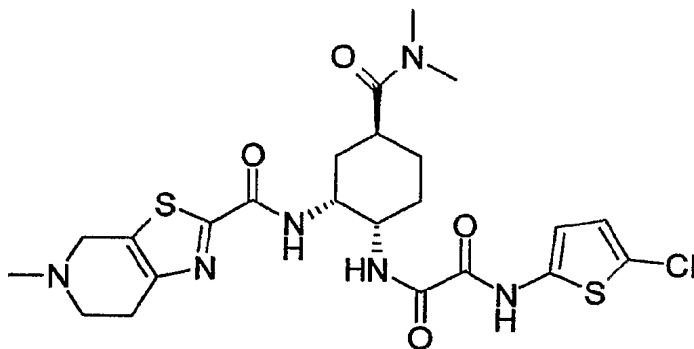


参考例 355 で得た化合物 (72 mg) と 2-アミノ-5-クロロピリジン (100 mg) とをメタノール (0.2 ml) - 塩化メチレン (0.2 ml) に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後8分間加熱した。放冷後、生成物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=23：2) で精製して標題化合物 (4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–2.00 (3H, m), 2.00–2.20 (3H, m), 2.53 (3H, s), 2.75–3.00 (5H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.65–3.80 (2H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 4.70–4.80 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.43 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 11.56 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 564 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 249]  $\text{N}^1$ -(5-クロロ-2-チエニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

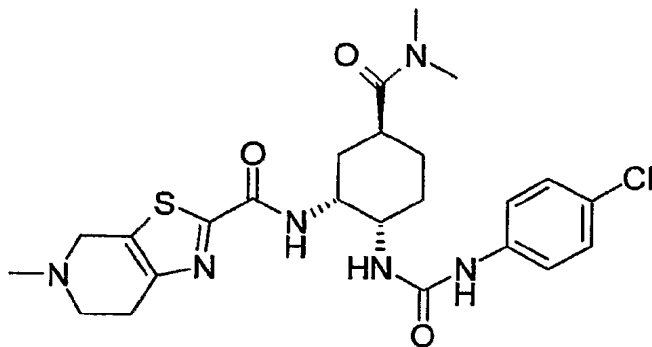


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 356 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–1.55 (1H, m), 1.60–1.85 (3H, m), 1.90–2.15 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.90–3.15 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.15–3.30 (2H, m), 3.50–3.80 (2H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.35–4.90 (3H, m), 6.90 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, br. s), 11.21 (1H, br. s), 12.32 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 553 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 250] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (4-クロロアニリノ)カルボニル]アミノ]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

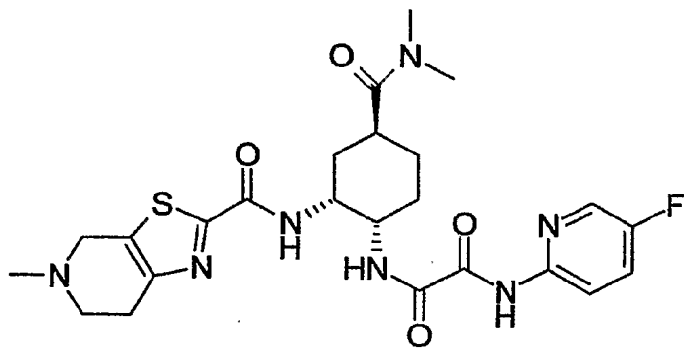


参考例 253 で得た化合物 (183 mg) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に  
 イソシアン酸 4-クロロフェニル エステル (76.8 mg) を加え、室温下  
 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
 フィー (塩化メチレン：メタノール=20：1→10：1) で精製し、溶媒を留  
 去した。残渣をエタノール (2 ml) 及び塩化メチレン (2 ml) に溶解し、1  
 規定塩酸エタノール溶液 (0.4 ml) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応  
 液を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物 (160 mg  
 ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.60–1.90 (5H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.10–3.60 (4H, m), 3.60–3.90 (2H, m), 4.35–4.80 (3H, m), 6.26 (1H, br. s), 7.23 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, br. s), 8.72 (1H, br. s), 11.35, 11.67 (total 1H, each s).

MS (ESI)  $m/z$ : 519 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 251]  $\text{N}^1$ -( (1S, 2R, 4S) -4-[ (ジメチルアミノ) カル  
 ボニル] -2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5,  
 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) - $\text{N}^2$ -(  
 5-フルオロピリジン-2-イル) エタンジアミド 塩酸塩



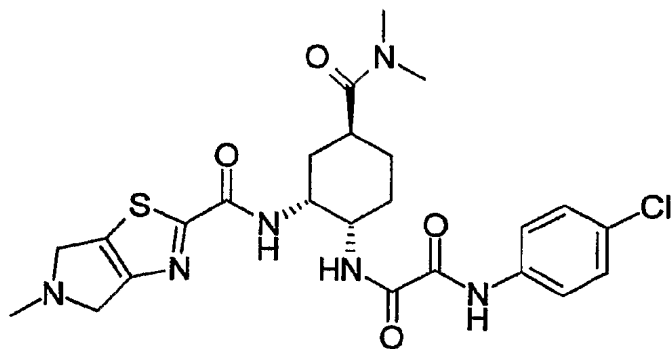
実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 357 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.47–1.53 (1H, m), 1.68–1.75 (3H, m), 1.99–2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.80–3.00 (1H, m), 2.95 (6H, s), 3.18–3.21 (2H, m), 3.40–3.80 (2H, m), 3.87–4.82 (4H, m), 7.82–7.85 (1H, m), 8.01–8.05 (1H, m), 8.40 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 10.27 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 532 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 252]  $\text{N}^1$ -(4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



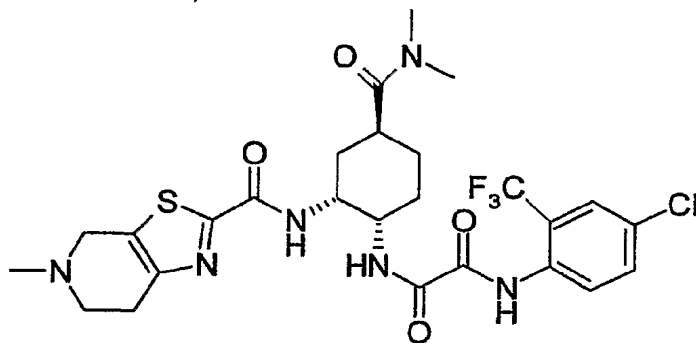


実施例 191 と同様にして、参考例 242 で得た化合物と参考例 272 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.47–1.51 (1H, m), 1.69–1.75 (3H, m), 1.98–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98–3.04 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.40–4.61 (6H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.95 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 533 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 253]  $N^1$ -[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[ (ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



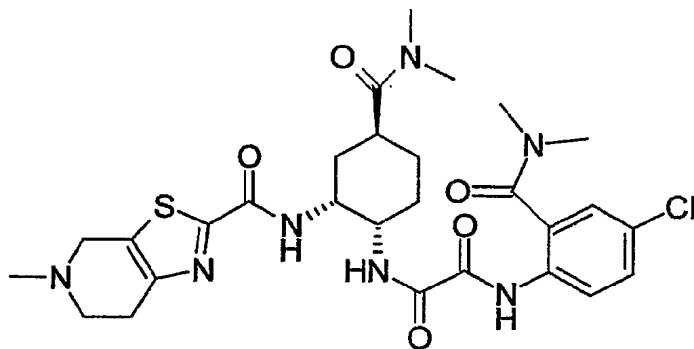
参考例 359 で得た化合物 (269 mg) のクロロホルム溶液 (10 ml) に

塩化チオニル（1 ml）を加え、75℃で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し乾燥した。これに氷冷下で、参考例253で得た化合物（286 mg）の塩化メチレン溶液（7 ml）、ピリジン（3 ml）を加え、室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 ml）を加え分液操作の後、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）およびLH-20カラムクロマトグラフィー（分子ふるい、メタノール）に付し、標題化合物の遊離塩基（90 mg）を淡黄色非晶質固体として得た。これに塩化メチレン（5 ml）、エタノール（5 ml）、1規定塩酸エタノール溶液（1 ml）を加え、減圧下で留去・乾燥し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.41–1.55 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.98–2.13 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.91 (6H, s), 3.12–3.26 (2H, m), 3.30–3.58 (2H, m), 3.60–3.78 (1H, m), 3.94–4.04 (1H, m), 4.35–4.63 (2H, m), 4.64–4.80 (1H, m), 7.73–7.82 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.68–8.73 (1H, m), 9.18 (1H, br. s), 10.31 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 615 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例254]  $\text{N}^1$ -{4-クロロ-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}- $\text{N}^2$ -(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

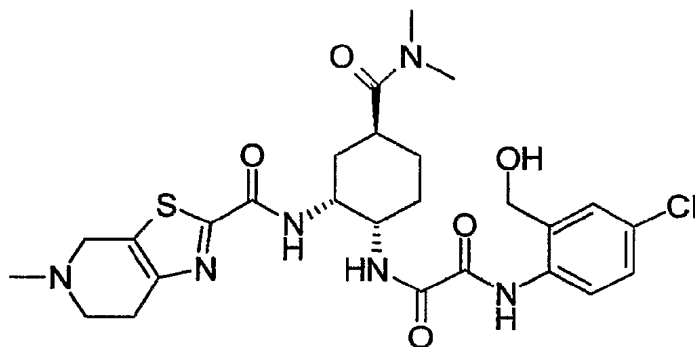


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 362 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–1.56 (1H, m), 1.59–1.82 (3H, m), 1.98–2.14 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.10–3.30 (4H, m), 3.62–3.79 (1H, m), 3.92–4.01 (1H, m), 4.34–4.50 (2H, m), 4.66–4.79 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=2.4, 8.5\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, br), 9.10–9.24 (1H, m), 10.52 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 618 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 255]  $\text{N}^1$ -[4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[ (ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

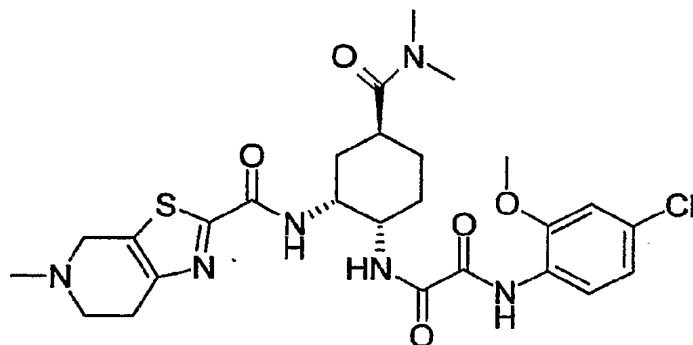


実施例 199 に記載した方法と同様にして、参考例 270 で得た化合物と 4-クロロ-2-ヒドロキシメチルアニリンを縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–1.57 (1H, m), 1.58–1.81 (3H, m), 1.98–2.14 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.93 (6H, s), 3.12–3.58 (4H, m), 3.67–3.80 (1H, m), 3.94–4.04 (1H, m), 4.37–4.50 (1.5H, m), 4.55 (2H, s), 4.67–4.80 (1H, m), 5.77–5.92 (0.5H, m), 7.37 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.74–8.81 (1H, m), 9.03–9.19 (1H, m), 10.79 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 577 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 256]  $\text{N}^1$ -(4-クロロ-2-メトキシフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[ (ジメチルアミノ) カルボニル]-2- { [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

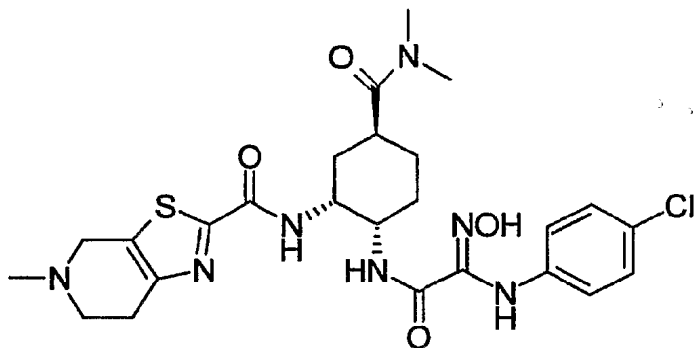


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 364 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.55 (1H, m), 1.58–1.79 (3H, m), 1.94–2.11 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (6H, s), 3.05–3.55 (4H, m), 3.65–3.75 (1H, br), 3.90 (3H, s), 3.91–4.00 (1H, m), 4.36–4.47 (2H, br), 4.65–4.77 (1H, br), 7.04 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.65–8.80 (1H, br), 9.10–9.25 (1H, br), 9.74 (1H, s), 11.10–11.35 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 577 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 257] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロアニリノ)-2-(ヒドロキシイミノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

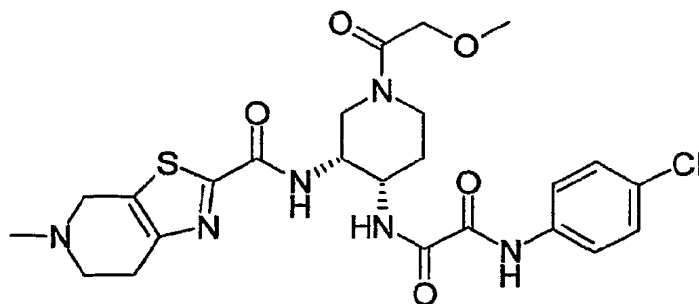


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 3 6 6 で得た化合物を塩酸処理により脱保護後、参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 41–1. 53 (1H, m), 1. 57–1. 77 (3H, m), 1. 88–2. 04 (2H, m), 2. 77 (3H, s), 2. 91 (6H, s), 3. 00–3. 60 (4H, m), 3. 65–3. 74 (1H, br), 3. 87–3. 96 (1H, m), 4. 37–4. 48 (2H, m), 4. 66–4. 76 (1H, m), 6. 70 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 04 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 10 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8. 40–8. 53 (2H, m), 8. 57–8. 66 (1H, m), 10. 30–10. 47 (1H, br), 10. 66–10. 76 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 562 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 2 5 8]  $\text{N}^1$ –(4–クロロフェニル)– $\text{N}^2$ –((3R, 4S)–1–(2–メトキシアセチル)–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン–4–イル)エタンジアミド 塩酸塩

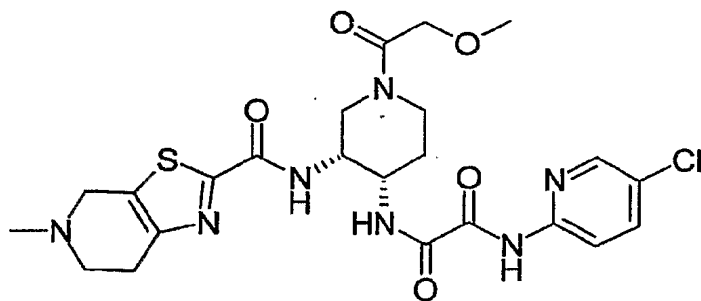


実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 367 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 10 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.72 (1H, m), 1.99–2.22 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.03–4.80 (17H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.56–8.73 (1H, br), 9.14–9.33 (1H, br), 10.83 (1H, s), 11.20–11.55 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 259]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( (3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩



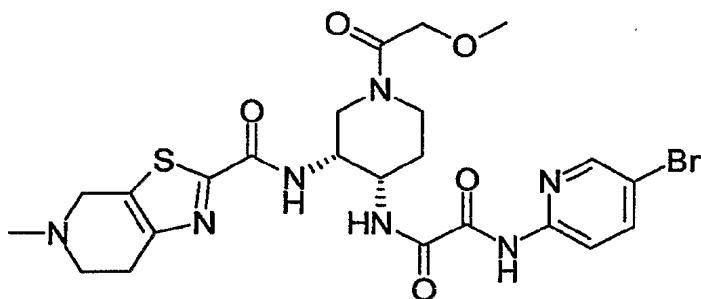
実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 368 で得た化合物を塩酸

処理により脱保護し、参考例 10 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.72 (1H, m), 1.98–2.20 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–4.77 (17H, m), 7.20–7.35 (0.8H, br), 7.48–7.56 (0.2H, br), 7.94–8.07 (1H, br), 8.40–8.70 (1H, br), 8.48–8.70 (1H, br), 9.23–9.45 (1H, br), 10.21–10.35 (1H, br), 11.30–11.70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 550 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 260]  $\text{N}^1$ -(5-ブロモピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 369 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 10 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

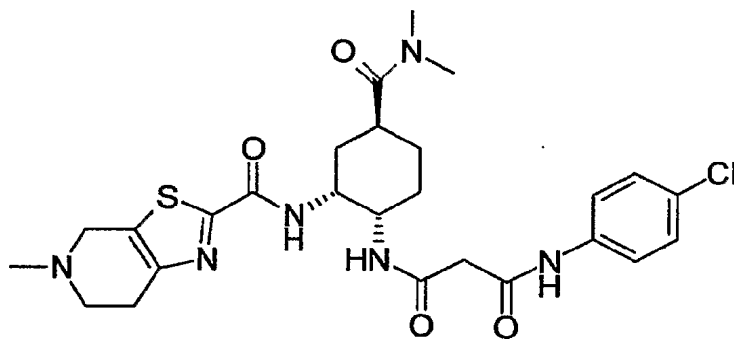
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.73 (1H, m), 1.97–2.20 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.03–3.52 (7H, m).



m), 3.64–4.07 (5H, m), 4.10–4.50 (4H, m), 4.65–4.78 (1H, m), 7.28–7.35 (0.2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.55–8.67 (1H, m), 9.22–9.41 (1H, m), 10.20–10.31 (0.8H, m), 11.25–11.70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 594 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例261] N<sup>1</sup>-(4-クロロフェニル)-N<sup>3</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)マロンアミド 塩酸塩



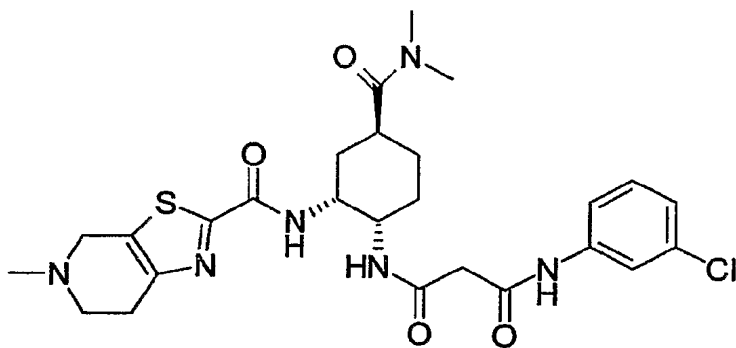
実施例5に記載した方法と同様にして、参考例371で得た化合物と参考例253で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.32–1.50 (1H, m), 1.55–1.87 (5H, m), 2.78 (3H, m), 2.92 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.99–3.00 (1H, m), 3.05–3.50 (5H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 3.80–3.92 (1H, m), 4.35–4.45 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.00–8.10 (1H, m), 8.30–8.

4.0 (1H, m), 10.29 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 12.40 (1H, br. s)

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 262] N<sup>1</sup>-(3-クロロフェニル)-N<sup>3</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)マロンアミド 塩酸塩

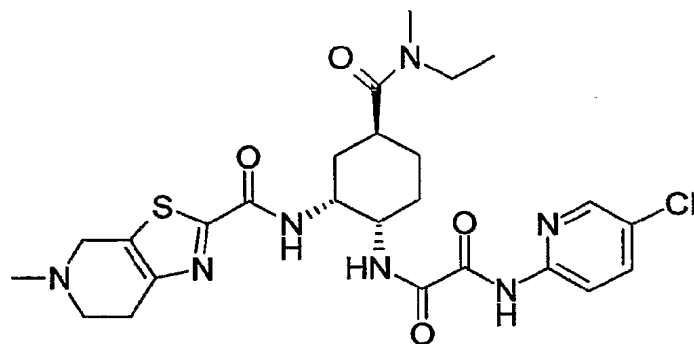


実施例 5 に記載した方法と同様にして、参考例 373 で得た化合物と参考例 253 で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.32-1.50 (1H, m), 1.55-1.90 (5H, m), 2.77 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.99-3.00 (1H, m), 3.05-3.50 (5H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.79 (1H, s), 8.00-8.10 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 10.28 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 11.67 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 263]  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



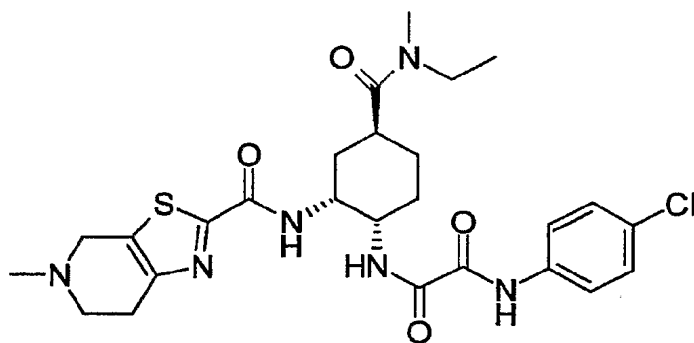
参考例 404 で得た化合物 (0.33 g) のエタノール (20 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (0.3 g) を加え、水素雰囲気下 24 時間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣 (0.37 g) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、室温で参考例 266 で得た化合物 (0.3 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.2 g)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.37 g) を順次加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-メタノール (9:1) からなる混合溶媒で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=95:5) にて分離、精製し、目的とする画分を濃縮した。得られた残渣に 1 規定塩酸エタノール溶液を加え塩酸塩とした後、メタノールとジエチルエーテルからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物 (0.28 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.95 (1.5H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.42 (1.5H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.40-1.52 (1H, m),

1. 60–1. 78 (3H, m), 1. 92–2. 11 (2H, m), 2. 74 (3H, s), 2. 90 (3H, s), 3. 10–3. 38 (5H, m), 3. 40–3. 52 (1H, m), 3. 68–3. 70 (1H, m), 3. 96–4. 05 (1H, m), 4. 41 (2H, s), 4. 70 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 8. 00–8. 01 (2H, m), 8. 44 (1H, s), 8. 71 (1H, dd,  $J=10.1, 2.2$  Hz), 9. 14 (0. 5H, d,  $J=7.8$  Hz), 9. 22 (0. 5H, d,  $J=8.3$  Hz), 10. 24 (0. 5H, s), 10. 28 (0. 5H, s), 11. 48 (1H, br. s), 11. 61 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例264]  $N^1$ –(4–クロロフェニル)– $N^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



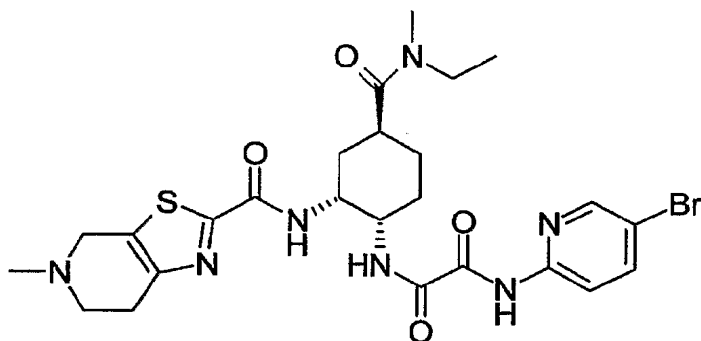
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例404で得た化合物をアミンへと変換後、参考例374で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0. 97 (1. 5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1. 04 (1. 5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1. 40–1. 60 (1H, m), 1. 60–1. 80 (3H, m), 1. 92–2. 11 (2H, m), 2. 74

(3H, s), 2.89 (3H, s), 3.10–3.32 (5H, m), 3.40–3.52 (1H, m), 3.65–3.80 (1H, m), 3.90–4.05 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.70 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.75 (1H, dd,  $J=10.1, 2.2$  Hz), 9.00 (0.5H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.08 (0.5H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.81 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 11.45 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例265] N<sup>1</sup>–(5–ブロモピリジン–2–イル)–N<sup>2</sup>–((1S, 2R, 4S)–4–{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



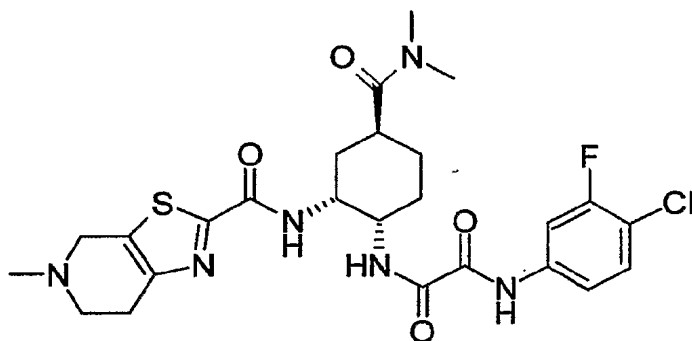
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例404で得た化合物をアミンへと変換後、参考例375で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.02 (1.5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.08 (1.5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.49–1.60 (1H, m), 1.60–1.86 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.15–3.42 (6H, m), 3.50–3.60 (1H, m), 3.70–3.82 (1H, m), 4.48 (2

H, s), 4.77 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.58 (1H, s), 8.78 (1H, dd,  $J=10.1, 2.2$  Hz), 9.21 (0.5H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.29 (0.5H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.29 (0.5H, s), 10.33 (0.5H, s), 11.53 (0.5H, br. s), 11.65 (0.5H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 607 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例266] N<sup>1</sup>-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-N<sup>2</sup>-(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



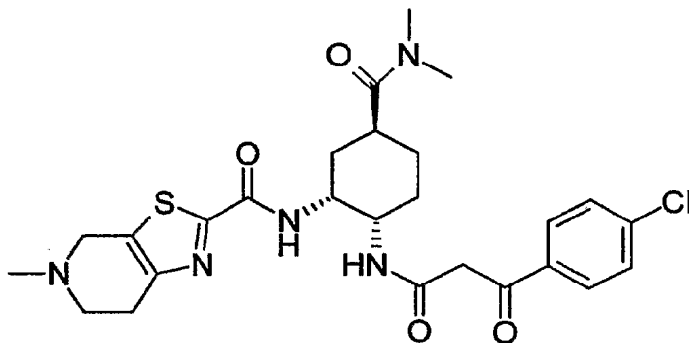
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例252で得た化合物をアミンへと変換後、参考例378で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.44-1.52 (1H, m), 1.65-1.76 (3H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.93 (6H, s), 2.94-3.00 (1H, m), 3.10-3.38 (3H, m), 3.68-3.70 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.70 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.56 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=8.8$  Hz)

), 7.90 (1H, dd,  $J=11.7, 1.5$  Hz), 8.73 (1H, dd,  $J=12.5, 7.3$  Hz), 9.06 (1H, dd,  $J=12.5, 8.1$  Hz), 11.01 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 11.30–11.42 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 565 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例267] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロパノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

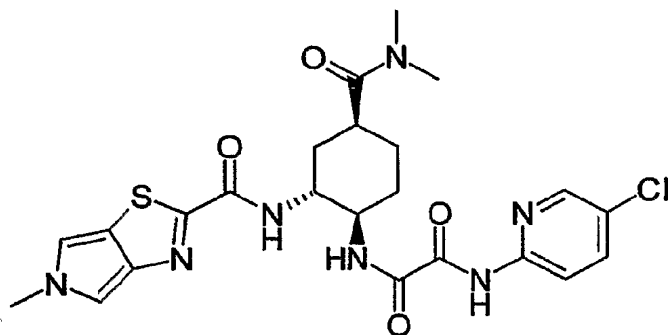


実施例214に記載した方法と同様にして、参考例383で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例10で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (遊離塩基)  $\delta$ : 1.22–1.32 (1H, m), 1.49–1.92 (3H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.70–2.79 (1H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 2.93 (6H, s), 2.95–3.09 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.05–4.19 (1H, m), 4.60–4.70 (1H, m), 7.20–7.40 (2H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 546 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 268]  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $N^2$ -( (1R, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド



実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 386 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 293 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

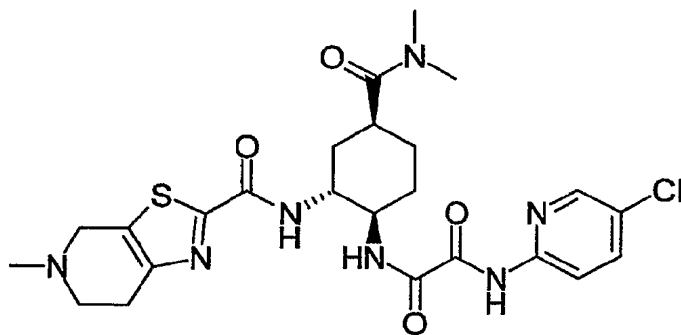
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.00–2.35 (7H, m), 2.96 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.85–3.95 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.60–4.75 (1H, m), 6.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.20–7.32 (1H, m), 7.67 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 9.64 (1H, s).

HRMS (FAB)  $m/z$ : 532.1520 ( $M+H$ ) $^+$ .

(計算値;  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ : 532.1534).

[実施例 269]  $N^1$ -[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]- $N^2$ -( (1R, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



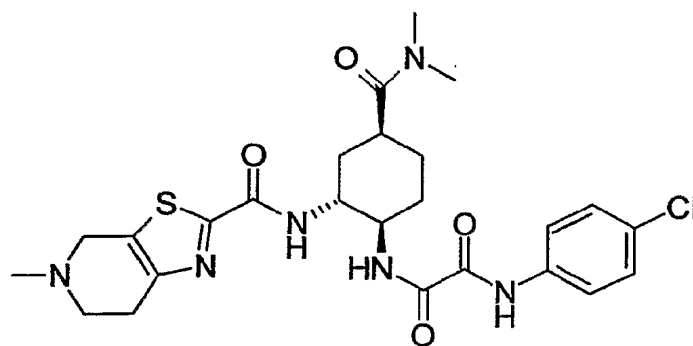


参考例 253 に記載した方法と同様にして、参考例 387 で得た化合物を還元し、実施例 208 に記載された方法と同様にして、参考例 266 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.98 (6H, m), 2.82 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.86–3.92 (7H, m), 4.30–4.81 (2H, m), 7.92–8.09 (2H, m), 8.39–8.47 (1H, m), 8.56–8.72 (2H, m), 10.17 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 270]  $\text{N}^1$ -(4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1R, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

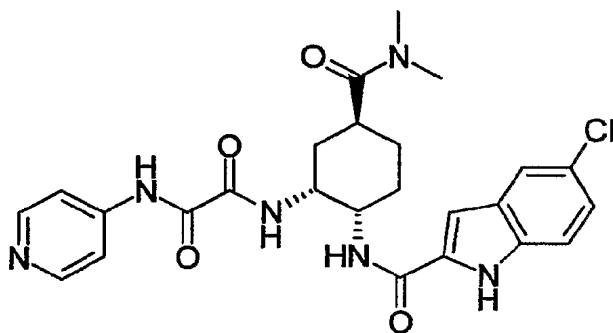


参考例 2 5 3 に記載した方法と同様にして、参考例 3 8 7 で得た化合物を還元し、実施例 1 9 1 に記載された方法と同様にして、参考例 2 4 2 で得た化合物を加水分解したりチウム塩と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 5 0 – 1. 9 7 (6 H, m) , 2. 8 2 (3 H, s) , 2. 9 1 (3 H, s) , 2. 9 8 (3 H, s) , 2. 8 3 – 3. 8 8 (7 H, m) , 4. 3 0 – 4. 7 9 (2 H, m) , 7. 3 7 (2 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 7. 8 9 (2 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 8. 3 4 (1 H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ) , 8. 6 3 (1 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 10. 7 2 (1 H, s) .

MS (ESI)  $m/z$  : 547 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 7 1]  $\text{N}^1$  – { (1 R, 2 S, 5 S) – 2 – { [ (5 – クロロインドール – 2 – イル) カルボニル] アミノ } – 5 – [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } –  $\text{N}^2$  – (ピリジン – 4 – イル) エタンジアミド 塩酸塩



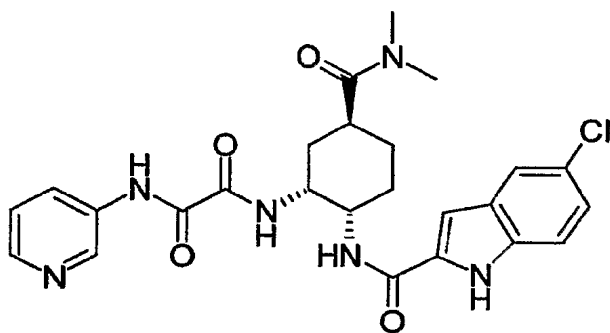
参考例 3 1 0 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、実施例 1 9 1 に記載した方法と同様にして、参考例 2 6 1 で得た化合物を加水分解して得られた 2 – [ (ピリジン – 4 – イル) アミノ ] – 2 – オキソ酢酸 リチウム塩と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 4 0 – 2. 0 1 (6 H, m) , 2. 7 9

(3H, s), 3.01 (3H, s), 3.00–3.18 (1H, m), 4.02–4.19 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.13–7.22 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.64 (1H, br. s), 8.28 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.72 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 11.74 (1H, s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 511 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 272]  $N^1$ -{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}- $N^2$ -(ピリジン-3-イル)エタンジアミド 塩酸塩



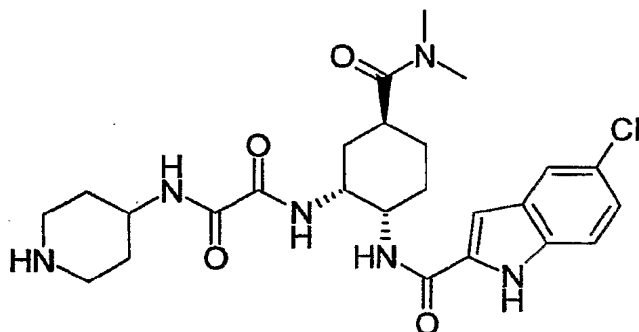
参考例 242に記載した方法と同様にして、3-アミノピリジンと2-クロロ-2-オキソ酢酸メチルエステルを縮合して得られた2-[(ピリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸メチルエステルと参考例 310で得た化合物を原料に、実施例 271に記載した方法と同様にして、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40–2.05 (6H, m), 2.80 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.92–3.15 (1H, m), 4.02–4.17 (1H, m), 4.42–4.58 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.12–7.19 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.62–7.87 (2H, m), 8.36–8.64 (4H, m),

9. 18 (1H, s), 11. 39 (1H, s), 11. 79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 511 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 273] N<sup>1</sup>-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-N<sup>2</sup>-(ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩



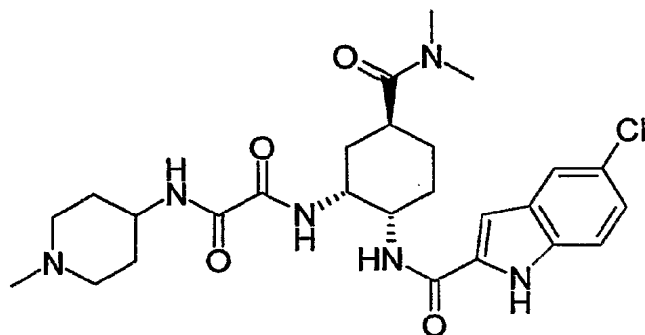
参考例 389 で得た化合物 (400 mg) のエタノール (5.0 ml) 溶液に室温にて 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (8.0 ml) を加え、同温にて 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンで洗浄後、不溶物をろ過洗浄することにより、標題化合物 (320 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.38-1.92 (10H, m), 2.77 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.82-3.35 (6H, m), 3.88-4.10 (2H, m), 4.34-4.43 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.11-7.17 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 11.75 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 517 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 274] N<sup>1</sup>-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-N<sup>2</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩

酸塩

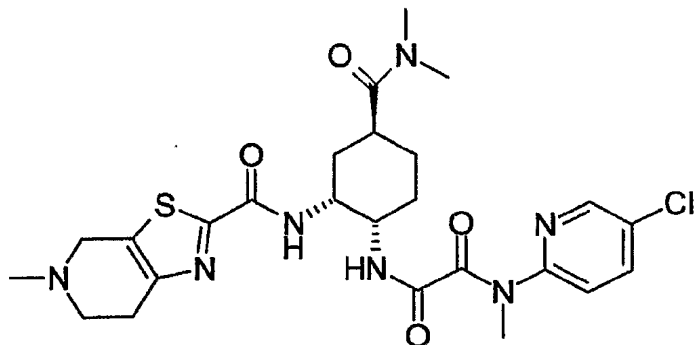


参考例 9 に記載した方法と同様にして、実施例 273 で得た化合物をメチル化後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–2.01 (11H, m), 2.67 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.85–4.48 (7H, m), 7.07 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.25–8.35 (1H, m), 8.37 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.90–9.02 (1H, m), 9.82 (1H, br. s), 11.78 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 531 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 275]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[ (ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)- $\text{N}^1$ -メチルエタンジアミド 塩酸塩

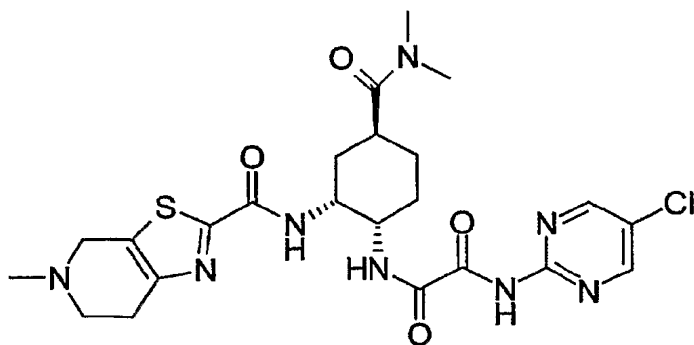


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 390 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.32–1.97 (6H, m), 2.42–2.51 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.00–4.80 (8H, m), 7.45 (1H, br. s), 7.88–7.97 (1H, m), 8.25–8.41 (2H, m), 8.78–8.91 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 562 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 276]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリミジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

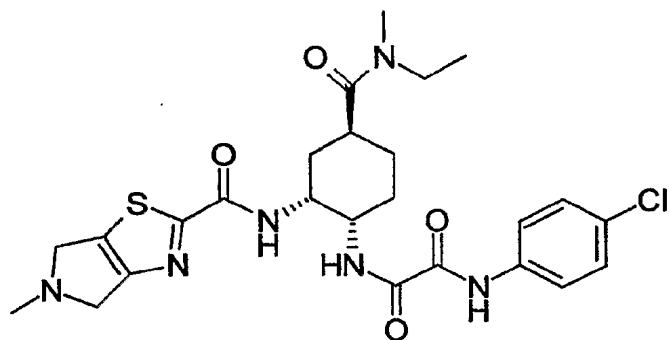


実施例 191 に記載した方法と同様にして参考例 391 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38–2.10 (7H, m), 2.77 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.04–4.80 (8H, m), 8.60–8.70 (2H, m), 8.82 (2H, s), 9.08 (1H, br. s), 10.64 (1H, s), 11.57 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 549 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[実施例 277]  $\text{N}^1$ -(4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



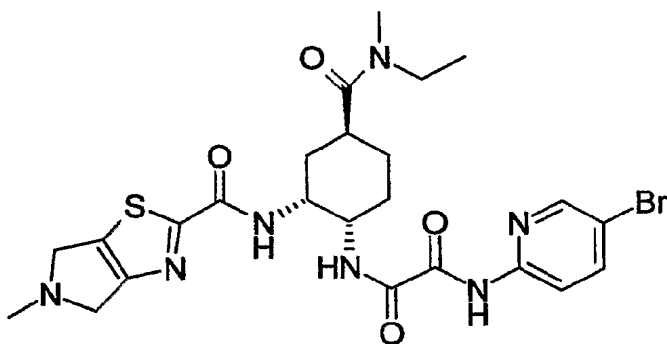
参考例 392 で得た化合物を参考例 253 に記載された方法と同様に還元し、実施例 195 に記載された方法と同様にして、参考例 242 で得た化合物を加水分解して得られたカルボン酸と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.96, 1.02 (3H, each t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.47–1.58 (1H, m), 1.65–1.77 (3

H, m), 1.98–2.08 (2H, m), 2.76–2.91 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.19–3.41 (2H, m), 3.98–4.04 (1H, m), 4.42 (1H, br. s), 4.46–4.94 (4H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.74–8.80 (1H, m), 9.02 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 10.82 (1H, s), 12.41 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 547 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 278] N<sup>1</sup>-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



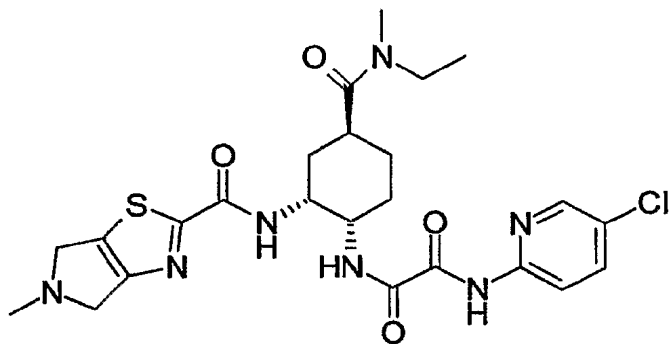
実施例 277に記載した方法と同様にして、参考例 392で得た化合物と参考例 262で得た化合物より標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.90–1.08 (3H, m), 1.40–2.13 (6H, m), 2.70–3.53 (13H, m), 3.92–4.08 (1H, m), 4.35–4.47 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.10 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 8.50–8.55 (1H, m), 8.68–8.78 (1H, m), 9.12–9.18 (1H, m), 10.26 (1H, s).



MS (FAB)  $m/z$  : 592 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例279] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



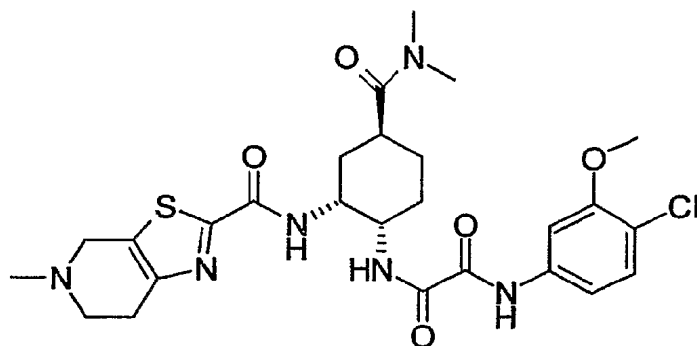
実施例277に記載した方法と同様にして、参考例392で得た化合物と参考例243で得た化合物より標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : [0.95 (t, J=7.0 Hz), 1.01 (t, J=6.8 Hz), 3H], 1.45-1.72 (4H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.74-2.90 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.18-3.40 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.41 (1H, br. s), 4.54-4.90 (4H, m), 8.00 (2H, br. s), 8.45 (1H, s), 8.70-8.75 (1H, m), 9.15 (1H, br. s), 10.27 (1H, br. s), 12.29 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 548 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例280] N<sup>1</sup>-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)

カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

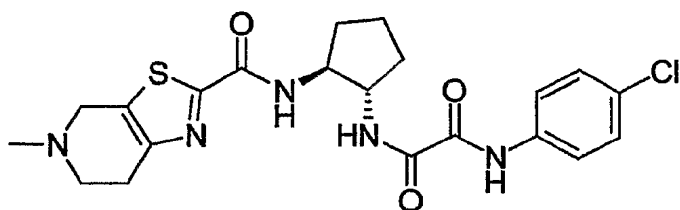


実施例 2 に記載した方法と同様にして参考例 395 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46–1.54 (1H, m), 1.67–1.77 (3H, m), 2.01–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.92–2.98 (7H, m), 3.21 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.80 (3H, s), 3.98–4.03 (1H, m), 4.42–4.50 (2H, m), 4.69 (1H, br. s), 7.37 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.06 (1H, br. s), 10.77 (1H, s), 11.44 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 577 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 281]  $\text{N}^1$ -(4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( $(1\text{R}^*, 2\text{R}^*)$ -2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)エタンジアミド 塩酸塩

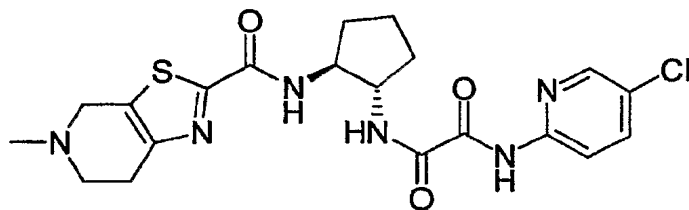


実施例 195 に記載した方法と同様にして、参考例 242 で得た化合物を加水分解した後、参考例 62 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.65–1.73 (4H, m), 1.91–1.96 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.15 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.66 (1H, br. s), 4.32–4.42 (3H, m), 4.66 (1H, br. s), 7.40 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.92 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 10.76 (1H, s), 11.32 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 462 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 282]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( $(1\text{R}^*, 2\text{R}^*)$ -2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)エタンジアミド 塩酸塩



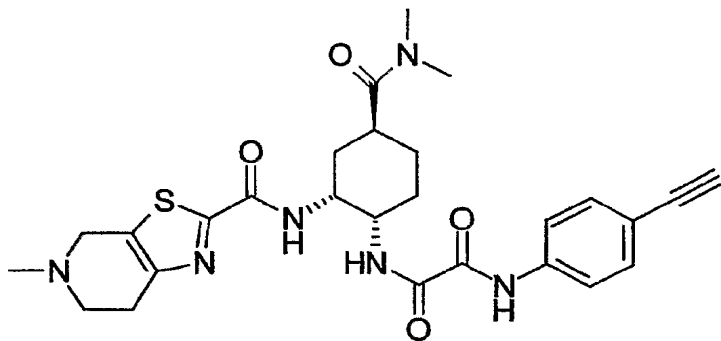
実施例 208 に記載した方法と同様にして、参考例 62 で得た化合物と参考例 266 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.71 (4H, br. s), 1.96 (2H, br. s), 2.90 (3H, s), 3.14 (1H, br. s), 3.21 (1H, br. s), 3.47 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 4.34–4.45 (3H, m), 4.66 (1H, br. s), 7.99–8.06 (2H, m), 8.43–8.44 (1H, m), 8.94 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 10.20 (1H, br. s), 11.78 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 463 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例283]  $N^1$ -( (1S, 2R, 4S) -4-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) - $N^2$ -(4-エチニルフェニル) エタンジアミド



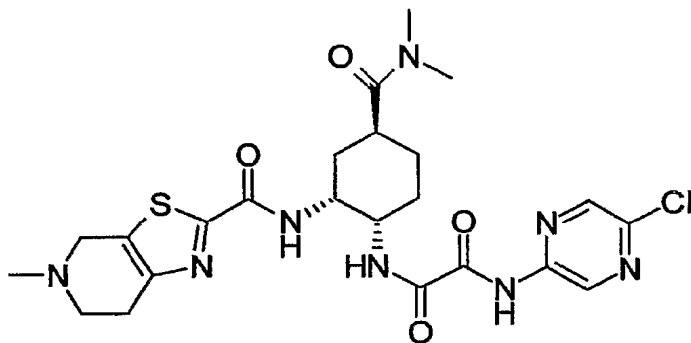
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例252で得た化合物と参考例397で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67–2.16 (6H, m), 2.51 (3H, s), 2.76–2.91 (5H, m), 2.94 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.07 (1H, s), [3.65 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ) ABパターン], 4.09–4.

1.6 (1H, m), 4.72–4.75 (1H, m), 7.42–7.46 (3H, m), 7.58 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 9.36 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 537 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例284] N<sup>1</sup>–(5–クロロピラジン–2–イル)–N<sup>2</sup>–((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

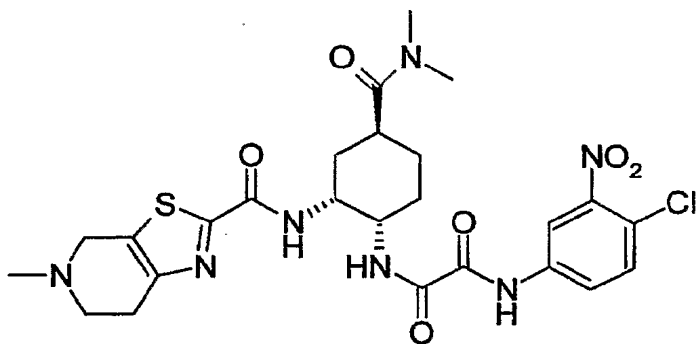


参考例97に記載した方法と同様にして、参考例253で得た化合物と参考例399で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO–d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.44–1.52 (1H, m), 1.65–1.77 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.91–2.97 (7H, m), 3.20 (2H, br. s), 3.48 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 3.97–4.02 (1H, m), 4.40–4.46 (2H, m), 4.68 (1H, br. s), 8.64 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 9.02 (1H, s), 9.21 (1H, br. s), 10.91 (1H, br. s), 11.50 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 549 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 285]  $N^1$ -(4-クロロ-3-ニトロフェニル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

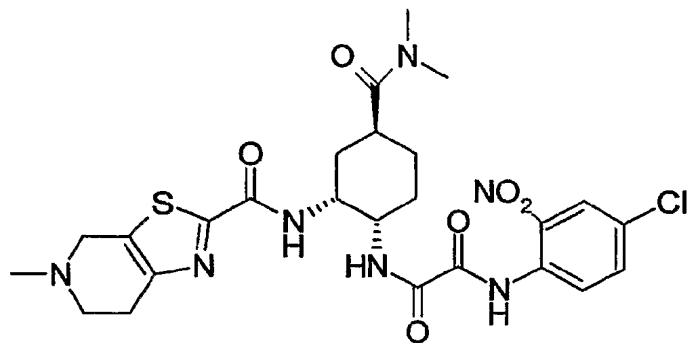


参考例 97 に記載した方法と同様にして、参考例 253 で得た化合物と参考例 400 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44–1.53 (1H, m), 1.66–1.73 (3H, m), 1.97–2.07 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.89–3.05 (7H, m), 3.20 (2H, br. s), 3.55 (2H, br. s), 4.00 (1H, br. s), 4.44 (1H, br. s), 4.52 (2H, br. s), 7.75 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.07 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 11.24 (1H, s), 11.58 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 592 ( $M+H$ ) $^+$ .

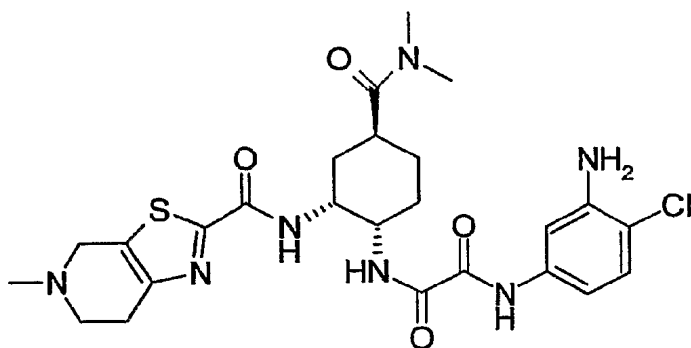
[実施例 286]  $N^1$ -(4-クロロ-2-ニトロフェニル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例 208 に記載した方法と同様にして、参考例 253 で得た化合物と参考例 401 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46–1.54 (1H, m), 1.66–1.77 (3H, m), 2.03–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.90–2.93 (7H, m), 3.17–3.28 (2H, m), 3.49 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 3.99–4.04 (1H, m), 4.41 (1H, br. s), 4.46 (1H, br. s), 4.68 (1H, br. s), 7.89 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.20–8.21 (2H, m), 8.73 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 9.28 (1H, br. s), 11.49 (1H, br. s), 11.56 (1H, s).  $\text{MS (FAB)} m/z$ : 592 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 287]  $\text{N}^1$ -(3-アミノ-4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例 285 で得た化合物 (236 mg) をエタノール (25 ml) に溶かし、触媒量のラネーニッケルを加えて水素雰囲気下室温で 17 時間攪拌した。その後触媒量のラネーニッケルを追加し、さらに 7 時間攪拌した。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 23 : 2) で精製し、淡黄色固体 (101 mg) を得た。これを塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (360  $\mu$ l) を加えた。溶媒を減圧下に留去し、残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、ジエチルエーテルを滴下した。生じた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (95 mg) を得た。

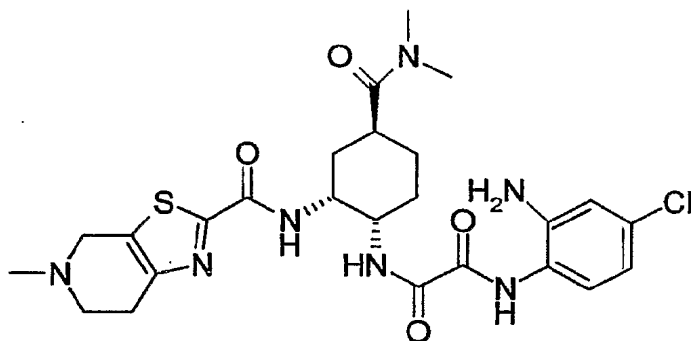
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45–1.53 (1H, m), 1.66–1.73 (3H, m), 1.97–2.10 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.91–2.94 (7H, br. s), 3.11–3.19 (1H, m), 3.29 (1H, br. s), 3.48 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.95–4.02 (1H, m), 4.44 (2H, br. s), 4.68, 4.72 (1H, each br. s), 4.86 (2.5H, br. s), 6.98 (1H, dd,  $J=8.5, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.35, 7.38 (1H, each br. s), 8.72–8.77 (1H, m), [8.91 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.99 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 1H], 10.45, 10.47 (1H, each



br. s), 11.74 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 288] N<sup>1</sup>-(2-アミノ-4-クロロフェニル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



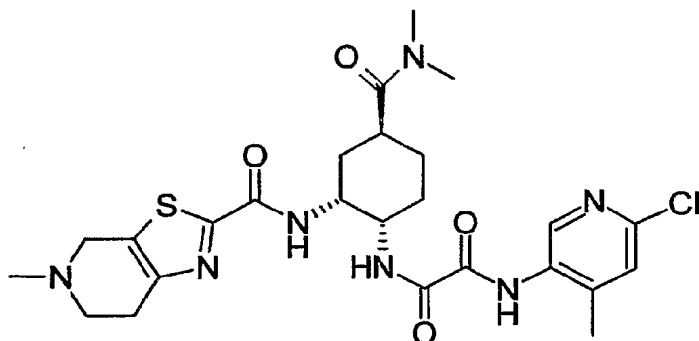
実施例 287に記載した方法と同様にして、実施例 286で得た化合物より標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.45-1.77 (4H, m), 2.06-2.09 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (7H, br. s), 3.12-3.19 (1H, m), 3.26-3.28 (1H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.70 (1H, br. s), 4.00-4.44 (5.7H, m), 4.70, 4.74 (1H, each br. s), 6.63-6.66 (1H, m), 6.85 (1H, br. s), 7.18-7.21 (1H, m), 8.77-8.81 (1H, m), [8.97 (d, J=7.8 Hz), 9.06 (d, J=8.1 Hz), 1H], 9.98 (1H, s), 11.60 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 289] N<sup>1</sup>-(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-N<sup>2</sup>-

( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

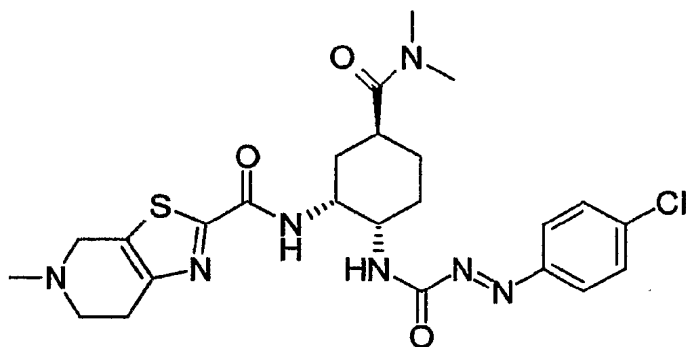


実施例 199 に記載した方法と同様にして、参考例 270 で得た化合物と参考例 402 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45–1.54 (1H, m), 1.65–1.77 (3H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.89–2.93 (7H, m), 3.19 (2H, br. s), 3.54 (2H, br. s), 3.99–4.04 (1H, m), 4.40–4.42 (1H, m), 4.50 (2H, br. s), 7.49 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 10.48 (1H, s), 11.40 (0.9H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 562 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 290] N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { [ (E) - 2 - (4 - クロロフェニル) ジアゼニル] カルボニル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



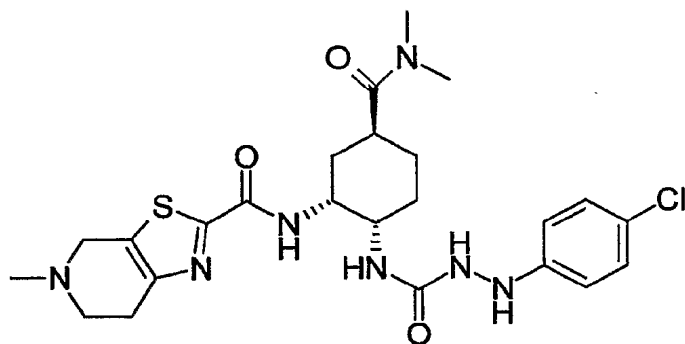
参考例 252 で得た化合物 (700 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、1 気圧の水素雰囲気下、室温で 2 日間攪拌後、濾過し、濾液を濃縮して得られたアミンの N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液に参考例 405 で得た化合物 (470 mg) を加え、95℃にて 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml) 及び塩化メチレン (30 ml) を加え、分液後、水層を塩化メチレン (2×20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール＝12：1) を用いて精製し、1 規定塩酸で処理することにより、標題化合物 (100 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.60 (1H, m), 1.65–2.05 (5H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.20–3.32 (1H, m), 3.43 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.95 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 4.60–4.80 (2H, m), 7.68 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, br. s), 8.68 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.40–11.80 (1H, br.).

MS (ESI)  $m/z$ : 532 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 291] N- { (1R, 2S, 5S) -2- ( { [2- (4-クロロフ

エニル) ヒドラジノ] カルボニル} アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボ  
ニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ  
[5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩

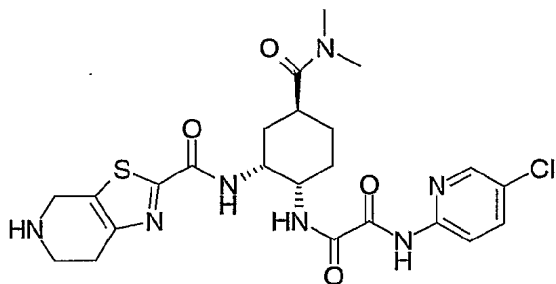


実施例 290 に記載した反応において、反応条件を 40℃で 3 日間攪拌の条件  
に変更することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.50 (1H, m), 1.50–1.80 (3H, m), 1.80–1.97 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.80–3.05 (2H, m), 2.91 (6H, s), 3.05–3.30 (2H, m), 3.47 (2H, br. s), 4.30–4.50 (2H, m), 4.72 (1H, t,  $J=12.8\text{ Hz}$ ), 6.40–6.60 (2H, m), 6.55–6.70 (2H, m), 6.95–7.20 (2H, m), 7.88 (1H, d,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 8.48–8.65 (1H, m), 11.48–11.80 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 292]  $\text{N}^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $\text{N}^2$  - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - {[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

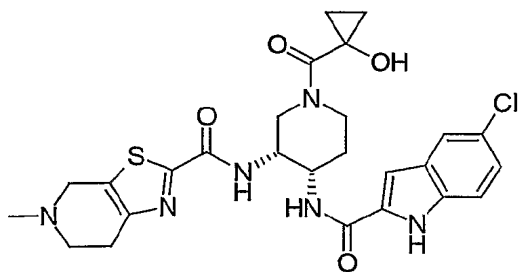


実施例 17 に記載された方法と同様にして、参考例 34 で得た化合物と、参考例 420 で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.55 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.85–3.00 (4H, m), 3.11 (2H, br s), 3.40–3.55 (2H, m), 3.95–4.07 (1H, m), 4.37–4.45 (1H, m), 4.48 (2H, br s), 8.00–8.01 (2H, m), 8.10 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.43–8.47 (1H, m), 9.16 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.43 (2H, br s), 10.27 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 293] N- { (3R\*, 4S\*) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1- [ (1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] ピペリジン-3-イル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



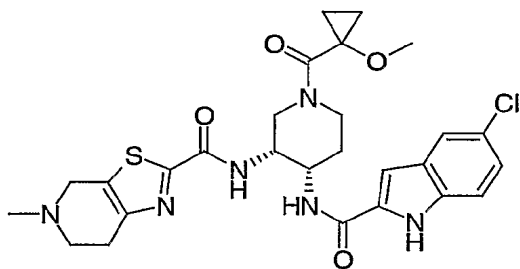
実施例 150 に記載された方法と同様にして、実施例 118 で得た化合物と 1

ーヒドロキシー１ーシクロプロパンカルボン酸を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.60–0.90 (3H, br), 0.92–1.03 (1H, m), 1.71–1.84 (1H, m), 1.85–2.03 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.80 (7H, m), 4.05–4.80 (5H, m), 6.28–6.42 (1H, br), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.14–8.29 (1H, br), 8.41 (1H, br d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.83 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例294] N-{(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

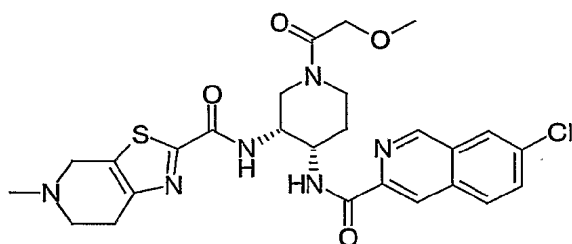


実施例150に記載された方法と同様にして、実施例118で得た化合物と参考例409で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.65–1.05 (4H, m), 1.74–1.88 (1H, m), 1.92–2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.80 (10H, m), 4.05–4.83 (6H, m),

7.08 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.08–8.30 (1H, br), 8.41 (1H, br d,  $J=7.8$  Hz), 10.60–10.80 (0.5H, br), 10.85–11.05 (0.5H, br), 11.84 (1H, s).

[実施例295] 7-クロロ-N-((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩



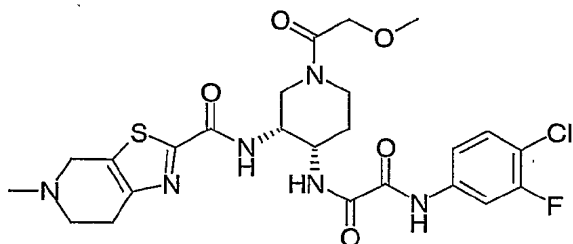
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例410で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.80 (1H, m), 2.13–2.38 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.87 (10H, m), 3.89–4.10 (2H, m), 4.15–4.58 (4H, m), 4.60–4.78 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.37 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70–8.95 (1H, m), 9.05–9.29 (1H, m), 9.36 (1H, s), 11.20–11.40 (0.5H, br), 11.45–11.65 (0.5H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例296]  $N^1$ -(4-クロロ-3-フルオロフェニル)- $N^2$ -((3R,

4 S) - 1 - (2-メトキシアセチル) - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩



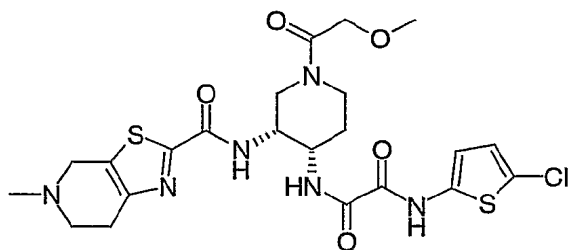
実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 411 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.72 (1H, m), 1.98–2.21 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.52 (9H, m), 3.56–4.05 (3H, m), 4.08–4.50 (4H, m), 4.60–4.78 (1H, br), 7.56 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=8.8, 2.3\text{ Hz}$ ), 8.50–8.72 (1H, m), 9.15–9.35 (1H, m), 11.02 (1H, s), 11.15–11.33 (0.5H, br), 11.35–11.50 (0.5H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 567 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 297]  $\text{N}^1$ -(5-クロロ-2-チエニル)- $\text{N}^2$ -( (3R, 4S) -1-(2-メトキシアセチル)-3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩



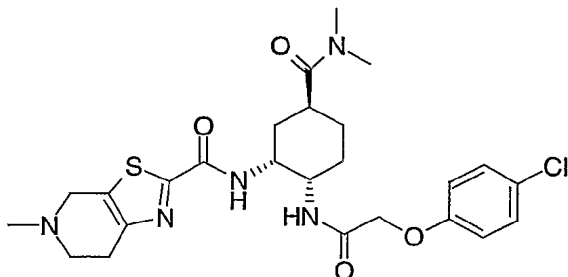


実施例 219 に記載された方法と同様にして、参考例 412 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.73 (1H, m), 1.96–2.19 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.04–3.54 (9H, m), 3.60–4.05 (3H, m), 4.07–4.34 (3H, m), 4.35–4.54 (1H, br), 4.60–4.80 (1H, br), 6.89 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 8.48–8.70 (1H, m), 9.18–9.40 (1H, m), 12.31 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 555 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 298] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロフェノキシ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

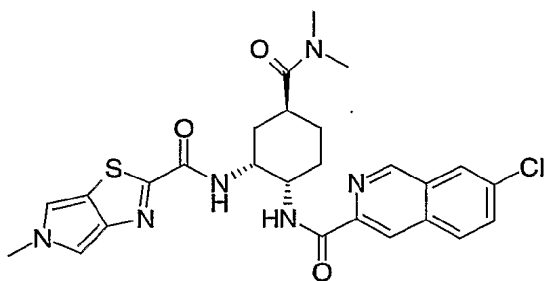


実施例 223 に記載された方法と同様にして、参考例 252 で得た化合物を還元し、p-クロロフェノキシ酢酸と縮合し、塩酸で処理することにより標題化合

物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.47 (1H, m), 1.55–1.90 (5H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.98–3.10 (1H, m), 3.10–3.80 (3H, m), 3.85–3.95 (1H, m), 4.35–4.50 (4H, m), 4.50–4.80 (1H, br), 6.85 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.15–7.35 (1H, br), 7.88–8.03 (1H, br), 8.46 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 11.30–11.65 (1H, br).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔実施例299〕 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩



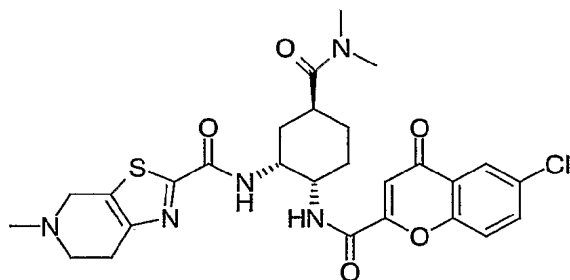
参考例413で得た化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と、参考例146で得た化合物を酸処理して脱保護した化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.00–1.11 (2H, m), 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.85 (1H, m), 1.95–2.06 (1H, m), 2.10–2.24 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.87–3.02 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.16–4.27 (1H, m), 4.45–4.56 (1H, m), 7.03

(1H, s), 7.55 (1H, s), 7.87 (1H, br d,  $J=8.3$  Hz), 8.24 (1H, br d,  $J=8.8$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.85 (1H, br d,  $J=7.6$  Hz), 9.01 (1H, br d,  $J=7.8$  Hz), 9.28 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 539 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例300] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{{[ (6-クロロ-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) カルボニル] アミノ}-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

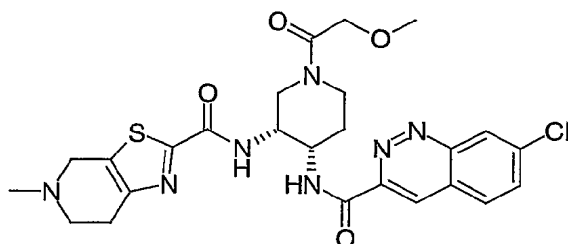


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例417で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理して得られた化合物と参考例10で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.40-1.53 (1H, m), 1.67-2.04 (5H, m), 2.40-2.53 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09-3.22 (3H, m), 3.66-3.77 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.34-4.49 (1H, m), 4.58-4.76 (2H, m), 6.80 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 7.59-7.70 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.52-8.60 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m), 11.10-11.25 (0.5H, br), 11.40-11.55 (0.5H, br).

MS (ESI)  $m/z$  : 572 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例301] 7-クロロ-N-((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-3-シノリンカルボキサミド 塩酸塩

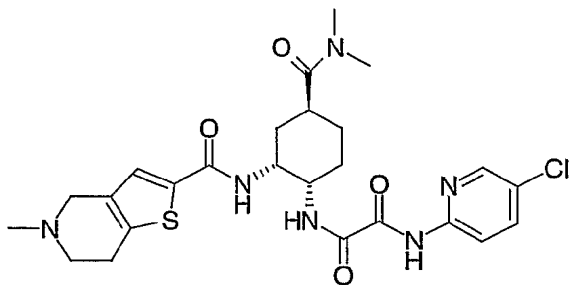


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例418で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理して得られた化合物と参考例10で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22-3.82 (7H, m), 3.88-4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 1.9 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.29 (1H, br s), 8.40-8.50 (1H, m), 11.20-11.50 (1H, br m), 11.85 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 558 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例302] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

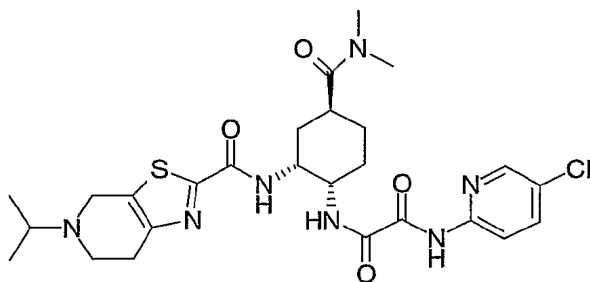


参考例 4 2 1 で得た化合物を塩酸を用いて脱保護し、実施例 1 8 に記載された方法と同様にして、メチル化した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 4 2–1. 5 8 (1H, m), 1. 5 9–1. 8 0 (3H, m), 1. 8 3–1. 9 5 (1H, m), 1. 9 7–2. 1 0 (1H, m), 2. 7 8 (3H, s), 2. 8 9 (3H, s), 2. 9 6 (3H, s), 3. 0 0–3. 1 0 (1H, m), 3. 1 0–3. 2 0 (2H, m), 3. 4 5–3. 8 0 (1H, m), 3. 9 0–4. 0 0 (2H, m), 4. 0 0–4. 5 0 (3H, m), 7. 7 7 (1H, s), 7. 9 5–8. 0 5 (3H, m), 8. 4 4 (1H, t,  $J=1. 6\text{ Hz}$ ), 8. 9 0 (1H, d,  $J=8. 6\text{ Hz}$ ), 10. 2 5 (1H, s), 11. 1 2 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 547 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 3 0 3]  $\text{N}^1$ –(5–クロロピリジン–2–イル)– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–イソプロピル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



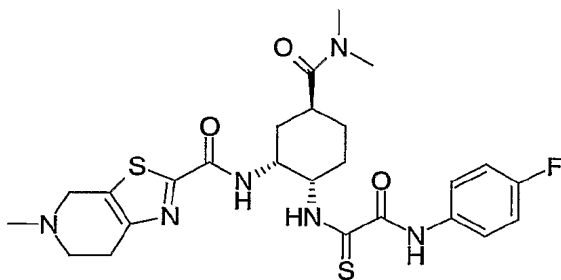
実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 1 4 8 で得た化合物と参考例

420で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.40 (6H, m), 1.38–1.58 (1H, m), 1.59–1.82 (3H, m), 1.95–2.13 (2H, m), 2.40–2.65 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.87–3.55 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.60–3.82 (2H, m), 3.93–4.04 (1H, m), 4.37–4.55 (2H, m), 4.55–4.72 (1H, m), 7.94–8.10 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.64–8.77 (1H, m), 9.12 (1/2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 9.24 (1/2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 10.22 (1/2H, s), 10.26 (1/2H, s), 11.25 (1/2H, br s), 11.44 (1/2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$ : 578 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例304] N-((1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソエタンチオイル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



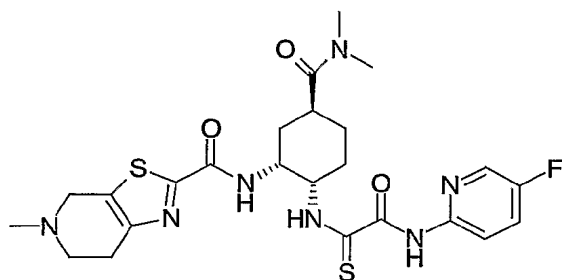
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例424で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.20–2.3

5 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.40–3.60 (1H, m), 3.60–3.80 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 4.60–4.80 (2H, m), 7.20 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, dd,  $J=9.0, 5.1\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, br), 10.42 (1H, s), 10.93 (1H, br), 11.28 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 547 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例305] N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-( {2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル} アミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



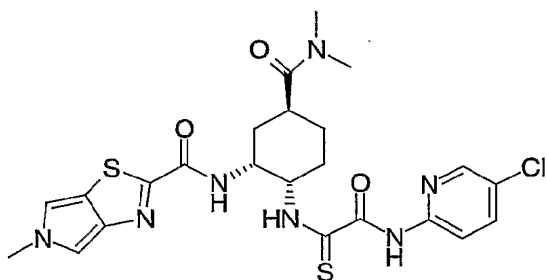
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例427で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.43–1.57 (1H, m), 1.64–1.87 (3H, m), 2.00 (1H, br s), 2.17–2.34 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.40–3.60 (1H, m), 3.68 (1H, br s), 4.44 (1H, br

s), 4.45–4.56 (1H, m), 4.60–4.73 (2H, m), 7.80–7.90 (1H, m), 8.08 (1H, dd,  $J=9.1, 3.9$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 10.49 (1H, s), 11.07 (1H, br s), 11.69 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例306] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボキサミド



実施例219に記載された方法と同様にして、参考例428で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例293で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

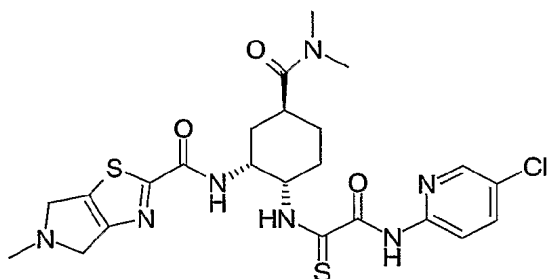
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.45–1.58 (1H, m), 1.63–1.73 (2H, m), 1.73–1.87 (2H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.20–2.35 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.96–3.10 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.48–4.58 (1H, m), 4.60–4.70 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=8.9, 2.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 10.57 (1H, s), 11.13 (1H, d,  $J=7.8$  Hz).



z) .

MS (FAB)  $m/z$  : 548 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例307] N- { (1R, 2S, 5S) -2- ( {2- [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエタンチオイル} アミノ) -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

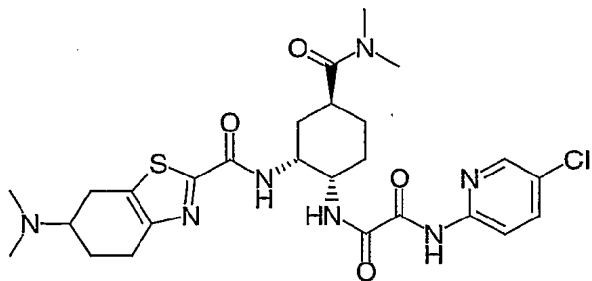


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例428で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、アルゴン雰囲気下にて、参考例293で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.42-1.58 (1H, m), 1.65-1.87 (3H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.17-2.30 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.98-3.10 (1H, m), 3.07 (3H, s), 4.30-5.00 (6H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.79 (1H, t, J=7.3 Hz), 10.54 (1H, s), 11.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 12.24 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$  : 550 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例308] N<sup>1</sup>- (5-クロロピリジン-2-イル) -N<sup>2</sup>- [ (1S, 2R, 4S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- ( { [6- (ジメチルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル] カルボニル} アミノ) シクロヘキシル] エタンジアミド

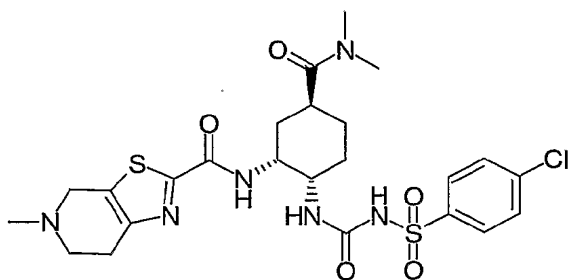


参考例 431 で得た化合物を塩酸で処理して脱保護後、実施例 18 に記載された方法と同様にしてメチル化し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.42–1.58 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.90–2.12 (3H, m), 2.30–2.45 (1H, m), 2.70–3.00 (11H, m), 2.92 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.25–3.45 (1H, m), 3.63–3.80 (1H, m), 3.88–4.02 (1H, m), 4.35–4.47 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.42–8.55 (1H, m), 8.60–8.68 (1H, m), 8.93 (1H, dd,  $J=14.5, 8.2\text{ Hz}$ ), 9.19 (1H, dd,  $J=17.7, 8.2\text{ Hz}$ ), 10.28 (1H, s), 10.91 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 576 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 309] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ}カルボニルアミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

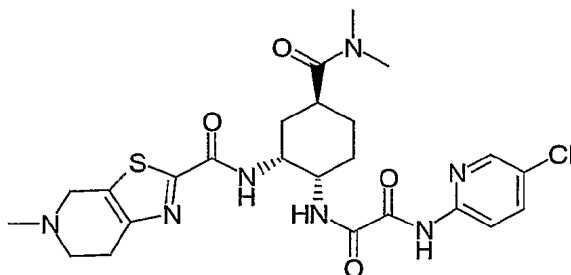


参考例 253 で得た化合物 (328.0 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にイソシアン酸 4-クロロフェニルスルホニル エステル (148  $\mu$ l) を加え、室温下 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を分取用シリカゲル薄層カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1) にて精製した。得られた生成物をエタノール (2 ml) 及び塩化メチレン (2 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.25 ml) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物 (104.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.25–1.45 (1H, m), 1.45–1.80 (5H, m), 2.76 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.00–3.80 (6H, m), 4.35–4.85 (3H, m), 6.53 (1H, br s), 7.66 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.50–8.82 (1H, m), 10.64 (1H, br s), 11.10–11.80 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 583 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 310]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

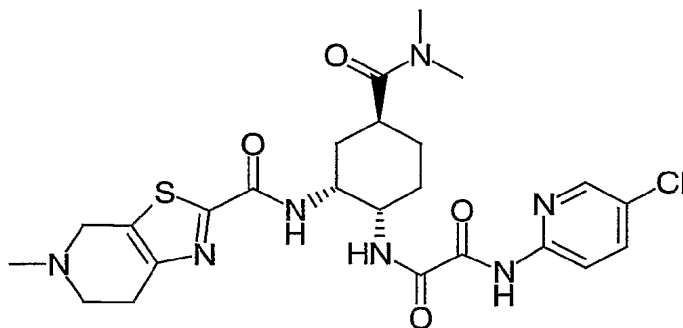


実施例 2 の方法と同様にして、参考例 435 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–1.98 (3H, m), 2.00–2.16 (3H, m), 2.52 (3H, s), 2.78–2.90 (3H, m), 2.92–2.98 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.69 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 4.07–4.15 (1H, m), 4.66–4.72 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=8.8, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=8.8, 0.6\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, dd,  $J=2.4, 0.6\text{ Hz}$ ), 9.72 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例311]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( $(1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{S})$ -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチルー4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド p-トルエンスルホン酸塩 1水和物



実施例310で得た化合物6. 2gを塩化メチレン(120ml)に溶解し、1mol/L p-トルエンスルホン酸-エタノール溶液(11.28ml)を加え、溶媒を留去した。残渣に15%含水エタノール(95ml)を加え、60℃にて攪拌し、溶解した。その後、室温まで冷却し、1日攪拌した。析出晶を濾取し、エタノールで洗浄後、室温にて2時間減圧乾燥し、標題化合物(7.4g)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.54 (1H, m), 1.66–1.78 (3H, m), 2.03–2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.91–3.02 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.13–3.24 (2H, m), 3.46–3.82 (2H, m), 3.98–4.04 (1H, m), 4.43–4.80 (3H, m), 7.11 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.01 (2H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, t,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 9.10–9.28 (1H, br), 10.18 (1H, br), 10.29 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

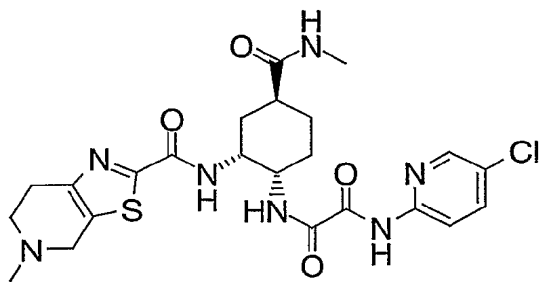
元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

理論値: C; 50.43, H; 5.46, N; 13.28, Cl; 4.80, S; 8.69

実測値: C; 50.25, H; 5.36, N; 13.32, Cl; 4.93, S; 8.79

mp (分解): 245~248°C.

[実施例312]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

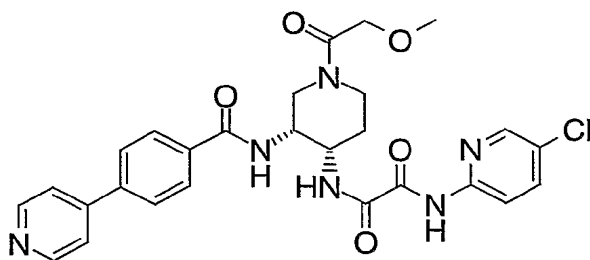


実施例 2 1 9 に記載された方法と同様にして、参考例 4 3 7 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 4 8–1. 6 1 (1H, m), 1. 6 1–1. 7 4 (2H, m), 1. 7 4–1. 8 2 (1H, m), 1. 9 8–2. 1 2 (2H, m), 2. 2 9–2. 3 8 (1H, m), 2. 5 3 (3H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 2. 9 2 (3H, s), 3. 1 0–3. 4 0 (4H, br), 3. 4 0–3. 8 0 (1H, br), 3. 9 7–4. 0 5 (1H, m), 4. 2 8–4. 3 4 (1H, m), 4. 3 4–4. 8 0 (1H, br), 7. 7 0–7. 7 8 (1H, m), 7. 9 7–8. 0 7 (2H, m), 8. 4 3–8. 5 0 (1H, m), 8. 4 9 (1H, br. s), 9. 2 7 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10. 2 6 (1H, br. s), 11. 4 8 (1H, br. s).

$\text{MS (ESI)} m/z$ : 534 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^35$ ], 535 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^37$ ].

[実施例 3 1 3]  $\text{N}^1$ –(5–クロロピリジン–2–イル)– $\text{N}^2$ –((3R, 4S)–1–(2–メトキシアセチル)–3–{[4–(ピリジン–4–イル)ベンゾイル]アミノ}ピペリジン–4–イル)エタンジアミド 塩酸塩



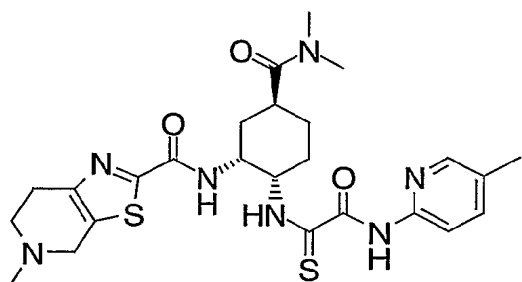
実施例 2 1 9 に記載された方法と同様にして、参考例 3 6 8 で得た化合物を規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例 2 3 7 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 6 2–1. 7 5 (1H, m), 2. 0 0

−2.20 (1H, m), 2.80−4.40 (11H, m), 7.90−8.00 (4H, m), 8.05−8.13 (2H, m), 8.14−8.43 (3H, m), 8.40−8.45 (1H, m), 8.87−9.04 (3H, m), 10.20−10.50 (2H, br).

MS (FAB)  $m/z$  551 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 553 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

[実施例314] N-{(1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-({2-[(5-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



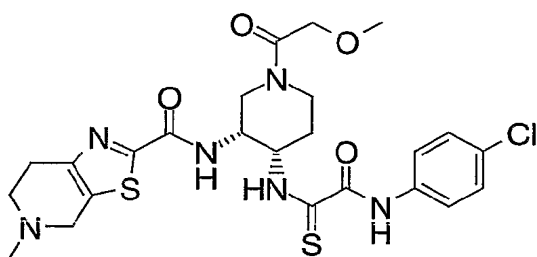
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例440で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.45−1.60 (1H, m), 1.65−1.90 (3H, m), 2.00−2.10 (1H, m), 2.20−2.40 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.95−3.10 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.15−3.30 (1H, m), 3.32 (2H, s), 3.50−3.80 (1H, m), 4.45−4.60 (2H, m), 4.60−4.80 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.23 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=7.3 Hz), 10.38 (1

H, s), 11.06 (1H, d, J=7.6 Hz), 11.49 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 544 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例315] N-[(3R, 4S)-4-{[2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソエタンチオイル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

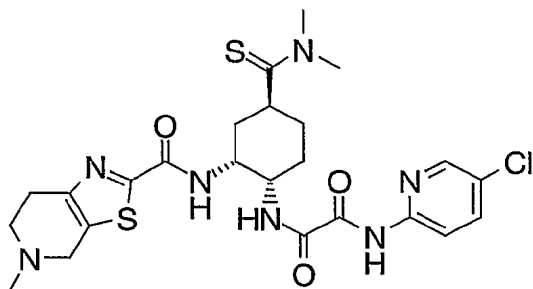


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例441で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.71-1.82 (1H, m), 2.18-2.44 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-4.85 (17H, m), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.48-8.73 (1H, m), 10.48 (1H, br. s), 10.90-11.06 (1H, m), 11.45-11.90 (1H, br. s).  
MS (ESI) m/z : 565 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 567 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

[実施例316] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボチオイル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

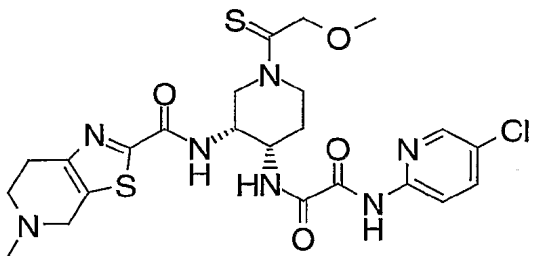




実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 4 4 5 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物を縮合し、塩酸処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 6 6 – 2. 1 5 (6H, m), 2. 9 3 (3H, s), 3. 1 5 – 3. 4 0 (9H, m), 3. 4 9 (1H, br. s), 3. 7 1 (1H, br. s), 3. 9 7 – 4. 0 1 (1H, m), 4. 4 2 (2H, br. s), 4. 7 0 (1H, br. s), 8. 0 1 (2H, br. s), 8. 4 6 (1H, br. s), 8. 7 8 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9. 2 4 (1H, br. s), 10. 2 8 (1H, s), 11. 2 9 (1H, br. s).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 564 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 566 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

[実施例 3 1 7]  $\text{N}^1$  – (5 – クロロピリジン – 2 – イル) –  $\text{N}^2$  – ((3R, 4S) – 1 – (2 – メトキシエタンチオイル) – 3 – { [(5 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロチアゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 2 – イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン – 4 – イル) エタンジアミド 塩酸塩



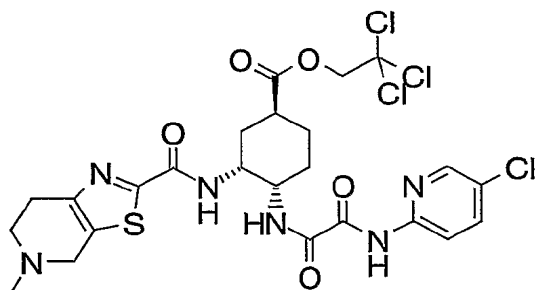
実施例 2 1 9 に記載された方法と同様にして、参考例 4 4 8 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理する

ことにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.74–1.85 (1H, m), 2.13–2.35 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95–3.98 (9H, m), 4.05–5.33 (8H, m), 7.95–8.06 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.48–8.73 (1H, br), 9.29–9.45 (1H, br), 10.21–10.34 (1H, br), 11.45–11.90 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 566 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{36}$ ], 568 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{37}$ ].

[実施例 318] (1S, 3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル} アミノ)–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 2, 2, 2–トリクロロエチル エステル



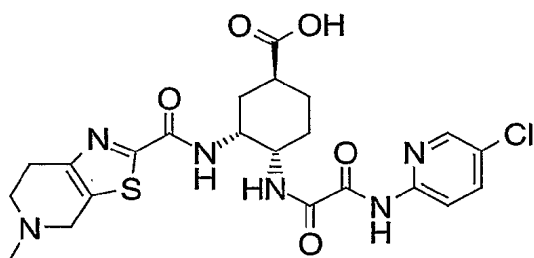
実施例 219 に記載された方法と同様にして参考例 453 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合し、再び塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–1.87 (2H, m), 2.04–2.15 (2H, m), 2.21–2.32 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.73–2.89 (3H, m), 2.92–2.98 (2H, m), 3.71 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ),

4. 08–4. 16 (1H, m), 4. 66–4. 71 (1H, m), 4. 72 (1H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 4. 82 (1H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 7. 37 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 69 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8. 05 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8. 16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8. 30 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9. 69 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 651 [ $(M+H)^+$ ,  $3 \times C1^{35}$ ], 653 [ $(M+H)^+$ ,  $2 \times C1^{35}$ ,  $C1^{37}$ ], 655 [ $(M+H)^+$ ,  $C1^{35}$ ,  $2 \times C1^{37}$ ].

[実施例319] (1S, 3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸



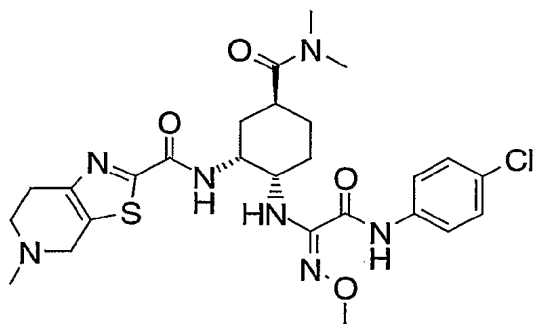
実施例318で得た化合物(475mg)を、テトラヒドロフラン(50ml)に溶解し、この溶液に亜鉛(2.85g)および酢酸(5.7ml)を順次加えて室温で3時間攪拌した。反応液にセライト545(2.85g)を加えて不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に塩化メチレンを加えて攪拌しながら1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて液性をpH7にした。有機層を分離したあと、水層に飽和食塩水(50ml)加えて塩化メチレン(10x50ml)で抽出した。得られた有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=95：5→9：1→4：1)で精製して標題化合物(14

0mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.80 (3H, m), 1.84–1.95 (1H, m), 1.95–2.10 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.40–2.50 (1H, m), 2.67–2.80 (2H, m), 2.80–2.95 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.03 (1H, br. s), 4.33 (1H, br. s), 7.97–8.10 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.53 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 9.19 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 10.27 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 521 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ], 523 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ].

[実施例320] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロアニリン)-1-メトキシイミノ-2-オキソエチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



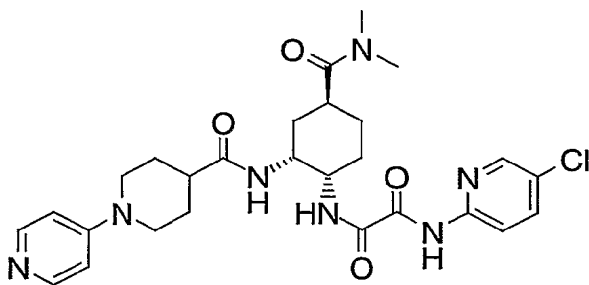
参考例142に記載された方法と同様にして、参考例454で得た化合物のエステルを加水分解後、参考例143に記載された方法と同様にして4-クロロアニリンと縮合し、塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.17 (1H, m), 1.50–1.62 (1H, m), 1.62–1.75 (2H, m), 1.85–2.0

0 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.93 (6H, br. s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.18 (1H, br. s), 3.27 (1H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.71 (1H, br. s), 3.76 (3H, s), 3.93 (1H, br. s), 4.35-4.50 (2H, m), 4.66-4.77 (1H, m), 6.09 (0.5H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.19 (0.5H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.70-8.79 (1H, m), 10.28 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 11.53 (0.5H, br. s), 11.45 (0.5H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 576 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>35</sup>C1], 578 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>37</sup>C1].

[実施例321] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-({[1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]エタンジアミド 塩酸塩



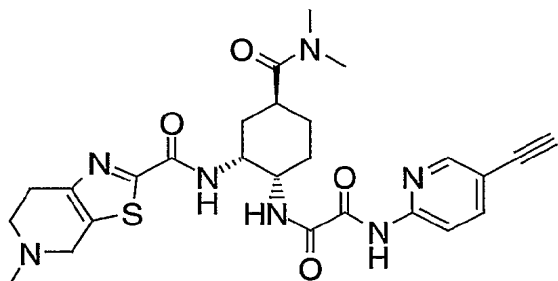
実施例2に記載された方法と同様にして、参考例420で得た化合物と1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(WO96/10022)を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.35-1.49 (1H, m), 1.49-1.78 (6H, m), 1.78-1.98 (3H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.03-3.

1.4 (1H, m), 3.14–3.28 (2H, m), 3.74–3.85 (1H, m), 4.13–4.30 (3H, m), 7.18 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.99 (2H, s), 8.10–8.23 (3H, m), 8.41 (1H, s), 8.50 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 10.19 (1H, s), 13.73 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 556  $[(M+H)^+, ^{35}C1]$ , 558  $[(M+H)^+, ^{37}C1]$ .

[実施例322]  $N^1$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)– $N^2$ –(5–エチニルピリジン–2–イル)エタンジアミド



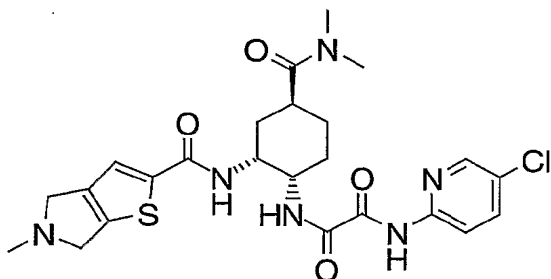
参考例455で得た化合物 (348mg) をテトラヒドロフラン (14ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1規定テトラヒドロフラン溶液、628 $\mu$ l) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に活性炭 (約1g) を加え脱色し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 93 : 7) により精製した。残渣を塩化メチレン (約1ml) に溶かし、ヘキサン (約10ml) を加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (116mg) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.62–2.14 (8H, m), 2.52 (3H, s), 2.79–2.95 (6H, m), 3.05 (3H, s), 3.19

(1H, s), [ABパターン 3.71 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 3.74 (1H, d,  $J=15.5$  Hz)], 4.08–4.14 (1H, m), 4.66–4.69 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=8.6, 2.2$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 9.75 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  538 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 323]  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド



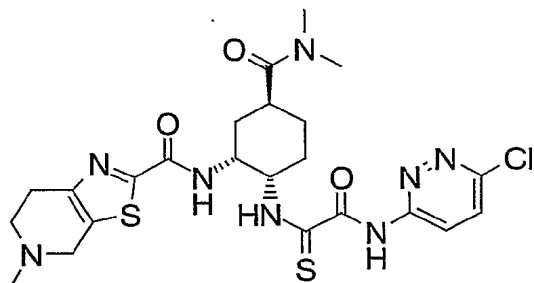
実施例 191 に記載した方法と同様にして参考例 456 で得た化合物を加水分解し、参考例 420 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80–2.15 (6H, m), 2.64 (3H, s), 2.76–2.79 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.84–3.86 (2H, m), 3.94–3.99 (3H, m), 4.58–4.59 (1H, m), 6.70 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.31 (1H, s), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.3$  Hz), 8.15–8.18 (2H, m), 8.30 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 9.72 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 533 [ $(M+H)$ ]<sup>+</sup>, 535 [ $(M+H)$ ]<sup>+</sup>, 537 [ $(M+H)$ ]<sup>+</sup>.

C1<sup>37</sup>].

[実施例324] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



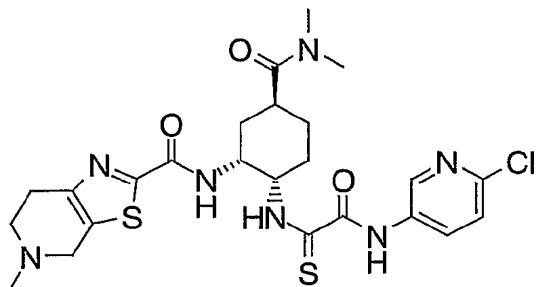
実施例3に記載された方法と同様にして、参考例460で得た化合物と参考例10で得た化合物を縮合し、塩酸処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.48-1.51 (1H, m), 1.71-1.79 (3H, m), 2.00 (1H, br. s), 2.20-2.23 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.05 (1H, br. s), 3.16-3.47 (3H, m), 3.69 (1H, br. s), 4.43 (1H, br. s), 4.53 (1H, br. s), 4.69 (2H, br. s), 7.97 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.32 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.73 (1H, d, J=7.3 Hz), 11.08 (2H, br. s), 11.61-11.75 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 565 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 567 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

[実施例325] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(6-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



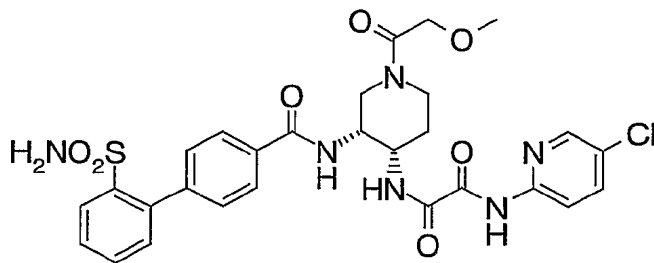


実施例 3 に記載された方法と同様にして、参考例 464 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物を縮合し、塩酸処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.55 (1H, m), 1.66–1.78 (3H, m), 2.02–2.05 (1H, m), 2.21–2.33 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.99–3.04 (1H, m), 3.21 (2H, br. s), 3.45–3.75 (2H, br), 4.40–4.75 (4H, m), 7.53 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 10.73 (1H, s), 10.94 (1H, br. d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.37 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 564 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{35}$ ], 566 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{37}$ ].

[実施例 326]  $\text{N}^1$ -[(3R, 4S)-3-({[2'-(アミノスルホニル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]- $\text{N}^2$ -(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド

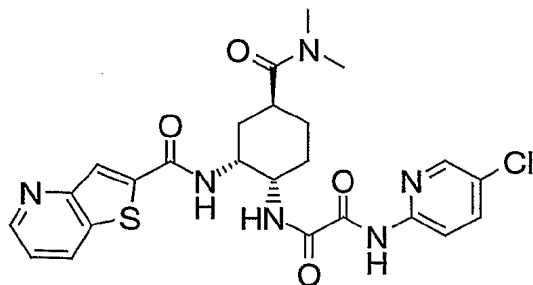


実施例 2 1 9 に記載された方法と同様にして、参考例 3 6 8 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 4 6 5 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 5 9 – 1. 8 5 (1H, m), 2. 0 9 – 2. 2 3 (1H, m), 2. 8 8 – 3. 1 3 (1H, m), 3. 2 9 – 3. 5 1 (4H, m), 4. 0 6 – 4. 2 0 (4H, m), 4. 5 1 – 4. 7 8 (4H, m), 7. 0 9 (0. 2 5H, b r. s), 7. 3 0 (1H, d,  $J=7. 1\text{ Hz}$ ), 7. 5 1 – 7. 5 4 (3. 7 5H, m), 7. 6 0 (1H, t,  $J=7. 0\text{ Hz}$ ), 7. 6 9 (1H, dd,  $J=8. 9, 2. 2\text{ Hz}$ ), 7. 9 4 – 7. 9 6 (2H, m), 8. 1 3 – 8. 2 2 (2H, m), 8. 3 0 (1H, d,  $J=2. 2\text{ Hz}$ ), 8. 9 1 (0. 7 5H, b r. d,  $J=5. 9\text{ Hz}$ ), 9. 1 8 (0. 2 5H, b r. s), 9. 7 0 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 6 2 9 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 6 3 1 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ]

[実施例 3 2 7]  $\text{N}^1$  – (5 – クロロピリジン – 2 – イル) –  $\text{N}^2$  – { (1 S, 2 R, 4 S) – 4 – [(ジメチルアミノ) カルボニル] – 2 – [(チエノ [3, 2 – b] ピリジン – 2 – イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} エタンジアミド 塩酸塩



実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 420 で得た化合物とチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (特開 2001-294572) を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44–1.57 (1H, m), 1.62–1.84 (3H, m), 1.86–1.98 (1H, m), 2.04–2.19 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.11–3.25 (1H, m), 3.85–4.10 (1H, br), 4.44–4.55 (1H, br), 7.51–7.62 (1H, m), 7.98 (2H, br. s), 8.43 (2H, br. s), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, br. d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.81 (1H, br. d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 9.05 (1H, br. d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 10.24 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 529 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 531 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### [試験例 1] ヒト FXa 阻害作用 ( $\text{IC}_{50}$ 値) の測定

96 ウェル (穴) マイクロプレート の各ウェルに、適宜段階的に濃度を設定した検体 5% DMSO 溶液  $10\mu\text{l}$ 、トリス緩衝液 (100mM トリス、200mM 塩化カリウム、0.2% BSA、pH7.4)  $40\mu\text{l}$ 、0.0625U/m $^3$  のヒト FXa (Enzyme Research Laboratories, Inc.、トリス緩衝液に溶解および希釈)  $10\mu\text{l}$  を添加した後、750  $\mu\text{M}$  の S-2222 水溶液 (Chromogenix 社)  $40\mu\text{l}$  を添加し、室温で 405nm における吸光度を 10 分間測定して、吸光度の増加 ( $\Delta\text{OD}/\text{分}$ ) を求めた。コントロールには検体の代わりにトリス緩衝液を用いた。

下式により求めた検体の各最終濃度における阻害率（％）を対数確率紙の縦軸に、検体の最終濃度を横軸にそれぞれプロットして、50％阻害濃度（ $IC_{50}$ 値）を求めた。

阻害率（％）＝（1－検体の $\Delta OD$ ／分÷コントロールの $\Delta OD$ ／分）×100  
 （結果）表1に、本発明の化合物が強力なFXa阻害作用を有することを示す。

表1

化合物	ヒトFXa 阻害作用 ( $IC_{50}$ 値) : nM	化合物	ヒトFXa 阻害作用 ( $IC_{50}$ 値) : nM
実施例3	86	実施例143	5.8
実施例7	83	実施例164	4.8
実施例11	92	実施例191	1.2
実施例54	4.2	実施例192	2.0
実施例62	3.5	実施例194	5.0
実施例63	2.5	実施例204	1.5
実施例74	1.4	実施例246	3.1
実施例101	26	実施例247	1.9
実施例130	4.5	実施例248	5.4
実施例138	4.4		

## 〔試験例2〕経口投与後のラット血漿中抗FXa活性の測定

### (A) 投与および採血

検体10mgを0.5％メチルセルロース（MC）に溶解または懸濁した薬物溶液（1mg/ml）をラットに経口投与した（10ml/kg）。薬物投与の0.5、1、2、4時間後に、50 $\mu$ lの3.13％（w/v）クエン酸三ナトリウム二水和物水溶液を注入した注射筒を用いて、血液0.5mlを頸静脈から採取した（採取血液量：0.45ml）。コントロール群のラットには0.5％MC溶液を投与した後、上記と同様に採血した。各血液サンプルを4℃、1500×gで10分間遠心して血漿を分離した後、下記の血漿中抗FXa活性測定に使用するまで－40℃で保存した。

### (B) 血漿中FXa阻害活性の測定

血漿中抗FXa活性の測定では、基質としてS-2222を用いて測定した。

トリス緩衝液（100mMトリス、200mM塩化カリウム、0.2%BSA、pH7.4）5456 $\mu$ l、ヒトFXa（2.5U/ml）44 $\mu$ lおよび水550 $\mu$ lを混合した。得られたヒトFXa溶液は、下記の試験に用いた。

96ウェルマイクロプレートの各ウェルに上記の操作（A）で得たラット血漿5 $\mu$ lを添加し、続いて、上記のヒトFXa溶液55 $\mu$ l、750 $\mu$ MのS-2222水溶液40 $\mu$ lを順次添加した直後から、吸光度計SPECTRAMax 340または190（Molecular Devices Co., U.S.A.）を用いて405nmにおける吸光度を室温で測定し、反応速度（ $\Delta OD$ /分）を求めた。

抗FXa活性、すなわち阻害率（%）は、下式で算出した。

阻害率（%）＝[1－（試料の $\Delta OD$ /分÷コントロール群の $\Delta OD$ /分の平均値）]×100

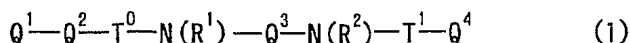
（結果）実施例63、191、192、194および204に記載した化合物は、10mg/kgの経口投与で62%～96%の強い血漿中FXa阻害活性を示した。

#### 産業上の利用可能性

本発明の環状ジアミン誘導体は、強力な活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示すので、医薬、活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および／または治療剤、血栓性疾患の予防および／または治療薬、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)

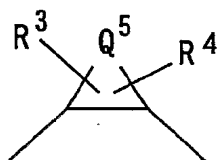


[式中、 $R^1$ および $R^2$ は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

$Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$ は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基— $(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$  (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。))を示し；

$R^3$ および $R^4$ は、 $Q^5$ を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、

各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホ

ニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコシアシル基、ハロゲノアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示すか、あるいは、 $R^3$ および $R^4$ は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。）を示し；

$Q^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$T^0$ は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

$T^1$ は、カルボニル基、スルホニル基、基- $C(=O)-C(=O)-N(R')$  -、基- $C(=S)-C(=O)-N(R')$  -、基- $C(=O)-C(=S)-N(R')$  -、基- $C(=S)-C(=S)-N(R')$  -（基中、 $R'$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基- $C(=O)-A^1-N$



(R<sup>h</sup>) - (基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、R<sup>h</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-、基-C(=S)-NH-、基-C(=O)-NH-NH-、基-C(=O)-A<sup>2</sup>-C(=O)- (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>3</sup>-C(=O)-NH- (基中、A<sup>3</sup>は炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)-、基-C(=S)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)- (基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R<sup>b</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-N=N-、基-C(=S)-N=N-、基-C(=NOR<sup>c</sup>)-C(=O)-N(R<sup>d</sup>)- (基中、R<sup>c</sup>は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R<sup>d</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=N-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>))-C(=O)-N(R<sup>g</sup>)- (基中、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、R<sup>g</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。) またはチオカルボニル基を示す。] で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

2. 式(1)中、基Q<sup>4</sup>が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるナフチル基、置換基を有することもあるアントリル基、置換基を有することもあるフェナントリル基、置換基を有することもあるスチリル基、置換基を有することもあるフェニルエチニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるピラジニル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することあるピロリル基、置換基を有することあるチアゾリル基、置換基を有することあるオキサゾリル基、置換基を有することあるピリミジニル基、置換基を有することあるテトラゾリル基、置換基を有することあるチエニルエテニル基、置換基を有することあるピリジルエテニル基、置換基を有することあるインデニル基、置換基を有することあるインダニル

基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチル基、置換基を有することもあるベンゾフリル基、置換基を有することもあるイソベンゾフリル基、置換基を有することもあるベンゾチエニル基、置換基を有することもあるインドリル基、置換基を有することもあるインドリニル基、置換基を有することもあるイソインドリル基、置換基を有することもあるイソインドリニル基、置換基を有することもあるインダゾリル基、置換基を有することもあるキノリル基、置換基を有することもあるジヒドロキノリル基、置換基を有することもある4-オキソジヒドロキノリル基（ジヒドロキノリン-4-オン）、置換基を有することもあるテトラヒドロキノリル基、置換基を有することもあるイソキノリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイソキノリル基、置換基を有することもあるクロメニル基、置換基を有することもあるクロマニル基、置換基を有することもあるイソクロマニル基、置換基を有することもある4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある3,4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある4H-キノリジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるキノキサリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキノキサリニル基、置換基を有することもあるシンノリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもあるインドリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロインドリジニル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイミダゾリル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチア

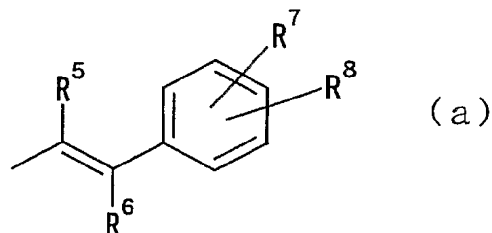
ゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエノピロリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもある4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾチアジアニル基、置換基を有することもある1, 1-ジオキシー-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾオキサジアニル基、置換基を有することもあるシクロペンタピラニル基、置換基を有することもあるチエノフラニル基、置換基を有することもあるフロピラニル基、置換基を有することもあるピリドオキサジニル基、置換基を有することもあるピラゾロオキサゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾチアゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるピラジノピリダジニル基、置換基を有することもあるベンズイソキノリル基、置換基を有することもあるフロシンノリル基、置換基を有することもある

あるピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、置換基を有することもあるイミダゾトリアジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジニル基、置換基を有することもあるベンゾオキセピニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾジアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノジアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基から選ばれる基である請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

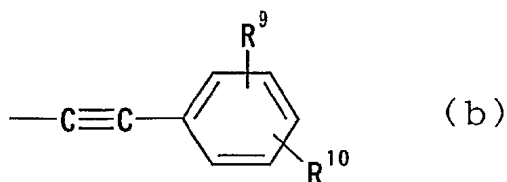
3. 基Q<sup>4</sup>上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および

5～6員の含窒素複素環式基から選ばれる1～3個である請求項1または2に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

4. 式(1)中、基 $Q^4$ が以下のいずれかの基を示すものである請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

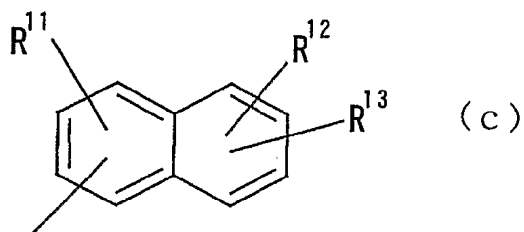


[基中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 $R^7$ および $R^8$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

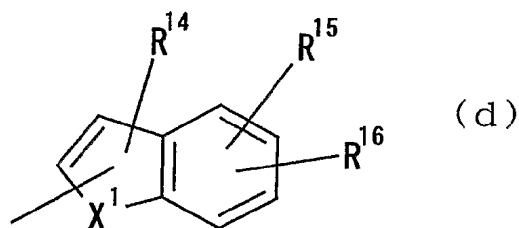


[基中、 $R^9$ および $R^{10}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキ

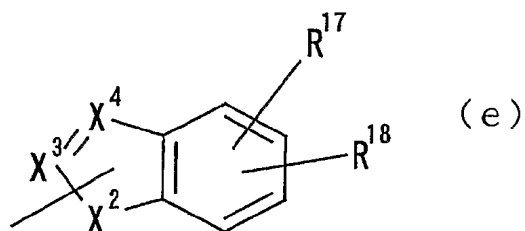
ルカルバモイル基、N，N－ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。】、



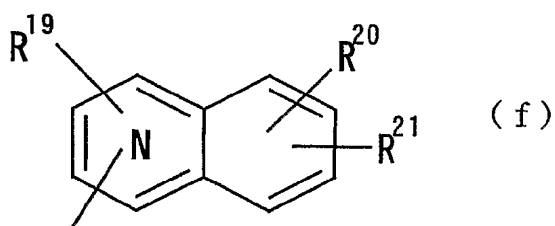
〔基中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N－アルキルカルバモイル基、N，N－ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、



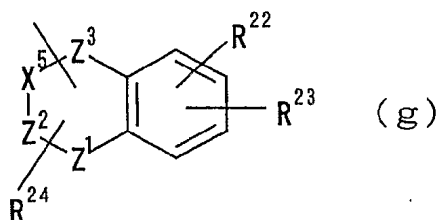
〔基中、 $X^1$ は、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $NOH$ 、 $N$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N－アルキルカルバモイル基、N，N－ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、



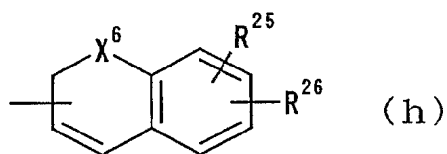
[基中、 $X^2$ は、NH、N、OまたはSを示し、 $X^3$ はN、CまたはCHを示し、 $X^4$ はN、CまたはCHを示し、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。]、



[基中、Nは $R^{19}$ が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ および $R^{21}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

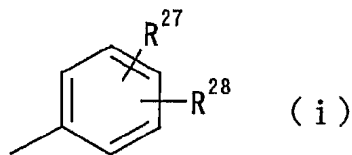


[基中、 $X^5$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ または $NH$ を示し、 $Z^1$ は $N$ 、 $NH$ または $O$ を示し、 $Z^2$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $C$ または $N$ を示し、 $Z^3$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $S$ 、 $SO_2$ または $C=O$ を示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 $R^{24}$ は水素原子またはアルキル基を示す。]、

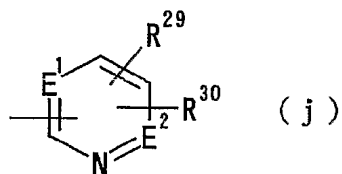


[基中、 $X^6$ は $O$ または $S$ を示し、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

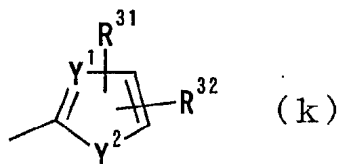




[基中、 $R^{27}$ および $R^{28}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

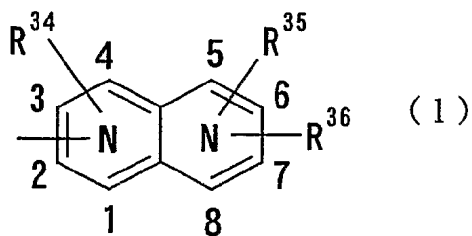


[基中、 $E^1$ 及び $E^2$ は、それぞれ独立してNまたはCHを示し、 $R^{29}$ および $R^{30}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



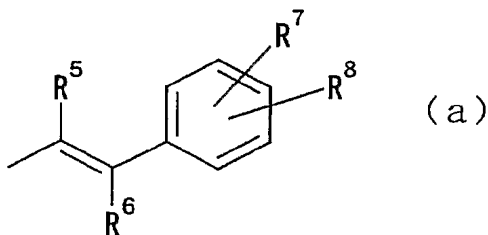
[基中、 $Y^1$ はCHまたはNを示し、 $Y^2$ は、 $-N(R^{33})-$ （基中、 $R^{33}$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。） $、O$ または $S$ を示し、 $R^{31}$ および $R^{32}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲ

ン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、および、



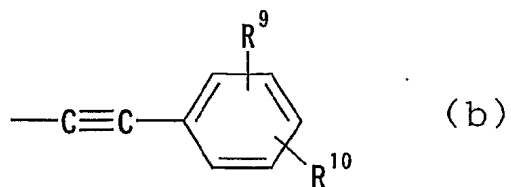
[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、R<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>およびR<sup>36</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]。

5. 式(1)中、基Q<sup>4</sup>が以下のいずれかの基を示すものである請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

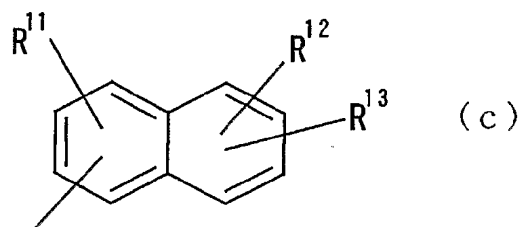


[基中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は各々独立して水素原子またはアルキル基を示し、R<sup>7</sup>は水素原子を示し、R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を

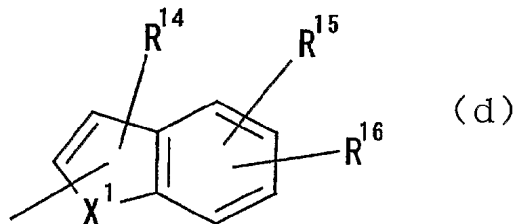
示す。]、



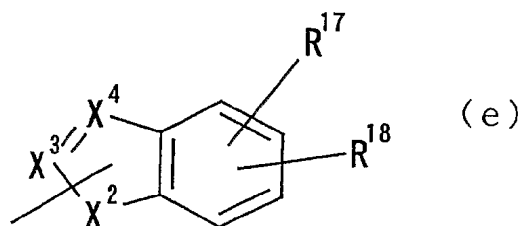
[基中、 $R^9$ は水素原子を示し、 $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



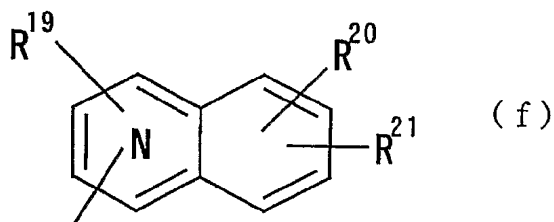
[基中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{13}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



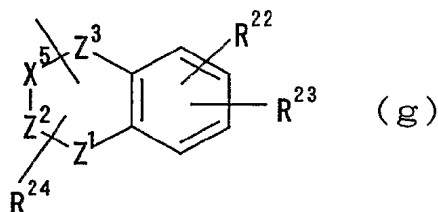
[基中、 $X^1$ は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 $R^{14}$ は水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基またはアルキル基を示し、 $R^{15}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{16}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



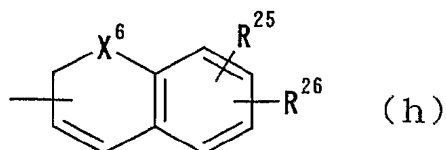
[基中、 $X^2$ は、NH、OまたはSを示し、 $X^3$ はN、CまたはCHを示し、 $X^4$ はN、CまたはCHを示し、 $R^{17}$ は水素原子を示し、 $R^{18}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。]、



[基中、Nは $R^{19}$ が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 $R^{19}$ および $R^{20}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基を示す。]、

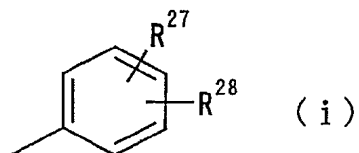


[基中、 $X^5$ は $CH_2$ 、CH、NまたはNHを示し、 $Z^1$ はN、NHまたはOを示し、 $Z^2$ は $CH_2$ 、CH、CまたはNを示し、 $Z^3$ は $CH_2$ 、CH、S、 $SO_2$ またはC=Oを示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、 $R^{22}$ は水素原子を示し、 $R^{23}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示し、 $R^{24}$ は水素原子を示す。]、

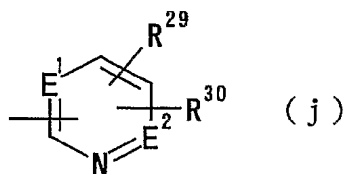


[基中、 $X^6$ はOを示し、 $R^{25}$ は水素原子を示し、 $R^{26}$ は水素原子、ハロゲン原子、

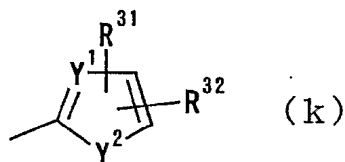
アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



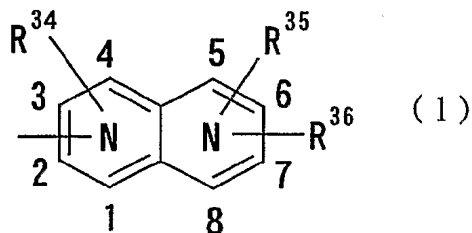
[基中、 $R^{27}$ は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{28}$ は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



[基中、 $E^1$ および $E^2$ はそれぞれ独立して、NまたはCHを示し、 $R^{29}$ は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{30}$ は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



[基中、 $Y^1$ はCHまたはNを示し、 $Y^2$ は、 $-N(R^{33})-$ （基中、 $R^{33}$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。）、OまたはSを示し、 $R^{31}$ は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{32}$ は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、および



[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれ

か1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{35}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{36}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。】。

6. 式(1)中、基 $Q^4$ が、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチニルスチリル基、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブロモフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブロモ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブ

ロモベンゾチオフエン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフエン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフエン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフエン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフエン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフエン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフエン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オ

キソー 1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソー 1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソー 1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-エチニルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-エチニルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2-ブロモ-4-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブロモ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ブロモ-2-メチルフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基、2-クロロチエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基、2-フルオロチエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基、2-ブロモチエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基または2-エチニル-チエノ〔2, 3-b〕ピロール



ルー 5-イル基である請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシド。

7. 式 (1) 中、基 Q' が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基である請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシド。

8. 式 (1) 中、基 Q' が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、

置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

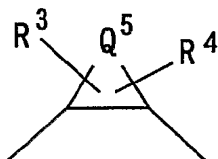
9. 基Q<sup>1</sup>上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、カルボキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>カルボキシアルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5～6員の複素環式基、5～6員の複素環式基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基および5～6員の複素環式基-アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基から選ばれる1～3個である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

10. 式(1)中、基T<sup>1</sup>がカルボニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-または基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)である請求項1～

9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

11. 式(1)中、基T'が基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ または基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ （基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

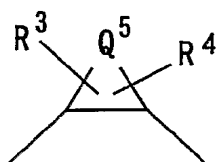
12. 式(1)中、基Q<sup>5</sup>が



（基中、Q<sup>5</sup>は炭素数3～6のアルキレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ （基中、mおよびnは各々独立して0または1を示し、Aは前記に同じものを示す。）を示し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコシアルキル基、ヒドロシアルキル基、カルボキシル基、カルボシアルキル基、アルコシカルボニル基、アルコシカルボニルアルキル基、アルコシカルボニルアミノ基、アルコシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコシカルバモイル基、N-アルコシカルバモイルアル

キル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示す。）である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

13. 式(1)中、基 $Q^3$ が

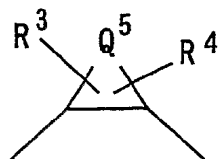


(基中、 $Q^5$ は基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$  (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0または1を示し、 $A$ は前記に同じものを示す。))を示し、 $R^3$ および $R^4$ は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、ア

ルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アル

キルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示す。）である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

14. 式(1)中、基 $Q^3$ が

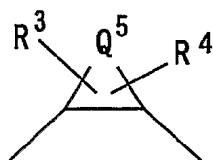


(基中、 $Q^5$ は炭素数3～6のアルキレン基を示し、 $R^3$ および $R^4$ は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキル

カルバモイルオキシアルキル基、N，N－ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N，N－ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアシル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N－アルキルアミノカルボチオイル基、N，N－ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル(チオカルボニル)基を示す。

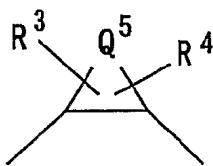
)である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN－オキシド。

15. 式(1)中、基 $Q^3$ が



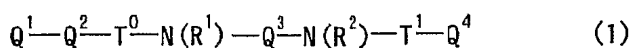
(基中、 $Q^5$ は炭素数4のアルキレン基を示し、 $R^3$ は水素原子を示し、 $R^4$ はアルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイル基を示す。)  
である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN－オキシド。

16. 式(1)中、基 $Q^3$ が



(基中、 $Q^5$ は炭素数4のアルキレン基を示し、 $R^3$ は水素原子を示し、 $R^4$ はN、N-ジメチルカルバモイル基を示す。)である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

#### 17. 一般式(1)

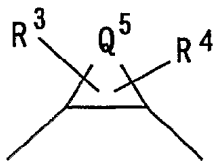


(式中、 $R^1$ および $R^2$ は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

$Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$ は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ は基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 $m$ およ



び $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}-\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ を示す。) ) を示し；

$\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は、 $\text{Q}^5$ を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N，N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N，N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリール基、ヘ

テロアリアルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリアルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリアルスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリアルスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリアルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキシ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリアルスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示すか、あるいは、 $R^3$ および $R^4$ は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。）を示し；

$Q^4$ は、置換基を有することもあるアリアル基、置換基を有することもあるアリアルアルケニル基、置換基を有することもあるアリアルアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリアル基、置換基を有することもあるヘテロアリアルアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$T^0$ は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

T<sup>1</sup>は、カルボニル基、スルホニル基またはチオカルボニル基を示す。)で表される請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

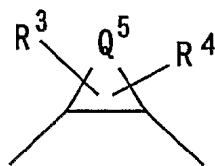
18. Q<sup>1</sup>が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、Q<sup>2</sup>が、単結合である請求項17記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

19. Q<sup>1</sup>が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置

換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項17または18記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

20.  $Q^1$ 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル $C_1-C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキル基、カルボキシ基、 $C_2-C_6$ カルボキシアルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、 $C_2-C_6$ アルケニル基、 $C_2-C_6$ アルキニル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルカノイル基、 $C_1-C_6$ アルカノイルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基、カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ( $C_1-C_6$ アルキル)カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5~6員の複素環式基、5~6員の複素環式基- $C_1-C_4$ アルキル基および5~6員の複素環式基-アミノ- $C_1-C_4$ アルキル基から選ばれる1~3個である請求項17~19のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

21.  $Q^3$ が、



(基中、Q<sup>5</sup>は基—(CH<sub>2</sub>)<sup>m</sup>—CH<sub>2</sub>—A—CH<sub>2</sub>—(CH<sub>2</sub>)<sup>n</sup>—(基中、mおよびnは各々独立して0または1を示し、Aは前記に同じ。)を示し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル—N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル—N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル—N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル—N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルア

ミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリー  
ルスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアル  
キルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アル  
コキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N，N－ジアルキルア  
ミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル  
基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアシル  
基、N，N－ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニ  
ルアシル基、アミノカルボチオイル基、N－アルキルアミノカルボチオイル基、  
N，N－ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカ  
ルボニル）基を示す。）である請求項17～20のいずれか1項に記載の化合物、  
その塩、それらの溶媒和物またはN－オキシド。

22.  $Q^4$ が、基 $Q^4$ が置換基を有することもあるナフチル基、置換基を有する  
こともあるアントリル基、置換基を有することもあるフェナントリル基、置換基  
を有することもあるスチリル基、置換基を有することもあるフェニルエチニル基、  
置換基を有することもあるチエニルエテニル基、置換基を有することもあるピリ  
ジリエテニル基、置換基を有することもあるインデニル基、置換基を有すること  
もあるインダニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチル基、置換  
基を有することもあるベンゾフリル基、置換基を有することもあるイソベンゾフ  
リル基、置換基を有することもあるベンゾチエニル基、置換基を有することある  
インドリル基、置換基を有することもあるインドリニル基、置換基を有すること  
もあるイソインドリル基、置換基を有することもあるイソインドリニル基、置  
換基を有することもあるインダゾリル基、置換基を有することもあるキノリル基、  
置換基を有することもあるジヒドロキノリル基、置換基を有することもある4－  
オキソジヒドロキノリル基（ジヒドロキノリン－4－オン）、置換基を有する  
こともあるテトラヒドロキノリル基、置換基を有することもあるイソキノリル基、  
置換基を有することもあるテトラヒドロイソキノリル基、置換基を有することあ  
るクロメニル基、置換基を有することもあるクロマニル基、置換基を有すること  
もあるイソクロマニル基、置換基を有することもある4H－4－オキソベンゾ

ピラニル基、置換基を有することもある3, 4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある4H-キノリジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるキノキサリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキノキサリニル基、置換基を有することもあるシンノリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもあるインドリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロインドリジニル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイミダゾリル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるオ

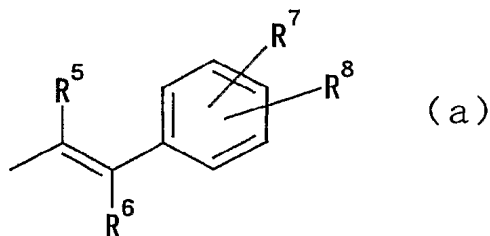
キサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエノピロリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもある4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、置換基を有することもあるシクロペンタピラニル基、置換基を有することもあるチエノフラニル基、置換基を有することもあるフロピラニル基、置換基を有することもあるピリドオキサジニル基、置換基を有することもあるピラゾロオキサゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾチアゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるピラジノピリダジニル基、置換基を有することもあるベンズイソキノリル基、置換基を有することもあるフロシンノリル基、置換基を有することもあるピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、置換基を有することもあるイミダゾトリアジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるベンゾオキセピニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾジアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノジアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラ



ヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基から選ばれる基である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

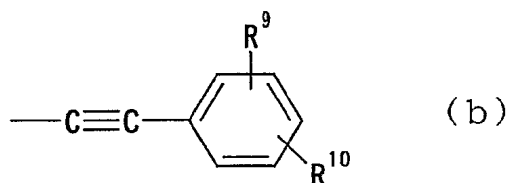
23.  $Q^4$ 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および5～6員の含窒素複素環式基から選ばれる1～3個である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

24.  $Q^4$ が、

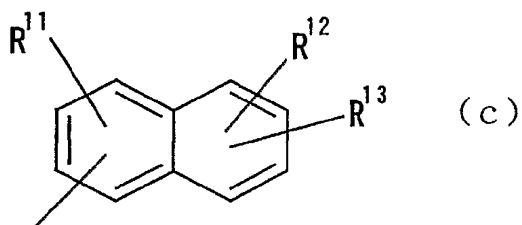


(基中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル

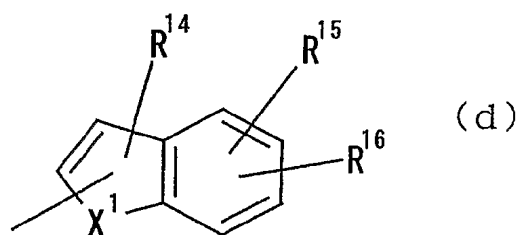
基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 $R^7$ および $R^8$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。）、



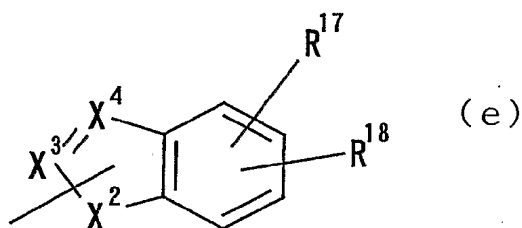
(基中、 $R^9$ および $R^{10}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。）、



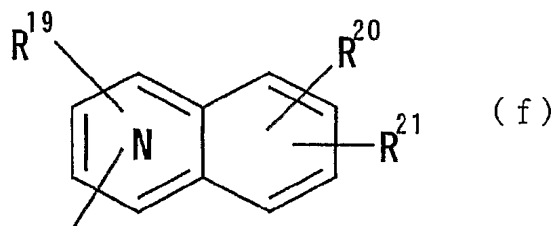
(基中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。）、



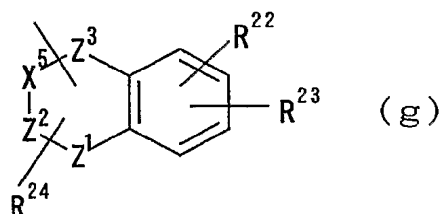
(基中、 $X^1$ は、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $NOH$ 、 $N$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、



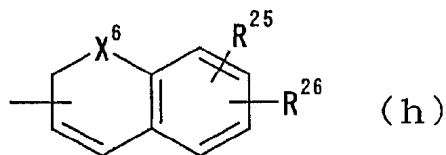
(基中、 $X^2$ は、 $NH$ 、 $N$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $X^3$ は $N$ 、 $C$ または $CH$ を示し、 $X^4$ は $N$ 、 $C$ または $CH$ を示し、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ が $C$ と $CH$ の組合せの場合およびともに $C$ または $CH$ である場合を除く。)、



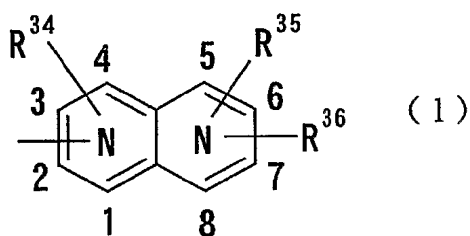
(基中、NはR<sup>19</sup>が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、



(基中、X<sup>5</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、NまたはNHを示し、Z<sup>1</sup>はN、NHまたはOを示し、Z<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、CまたはNを示し、Z<sup>3</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、S、SO<sub>2</sub>またはC=Oを示し、X<sup>5</sup>-Z<sup>2</sup>はX<sup>5</sup>とZ<sup>2</sup>が単結合または二重結合で結合していることを示し、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、R<sup>24</sup>は水素原子またはアルキル基を示す。)、

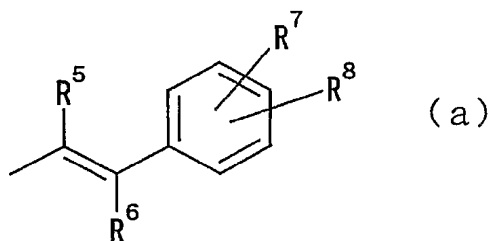


(基中、 $X^6$ はOまたはSを示し、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、または、

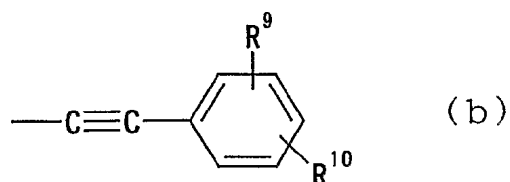


(基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ および $R^{36}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

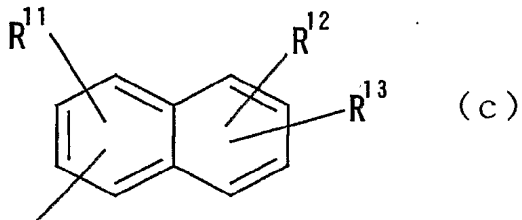
25.  $Q^4$ が、



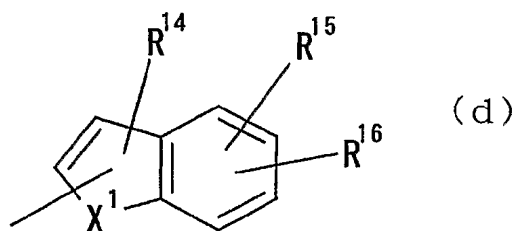
(基中、 $R^5$ および $R^6$ は各々独立して水素原子またはアルキル基を示し、 $R^7$ は水素原子を示し、 $R^8$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、



(基中、 $R^9$ は水素原子を示し、 $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、

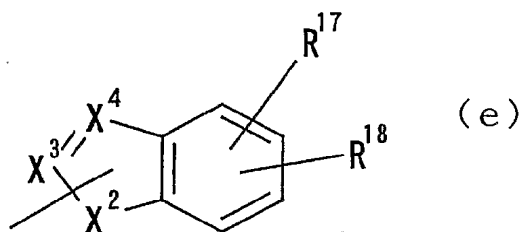


(基中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{13}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、

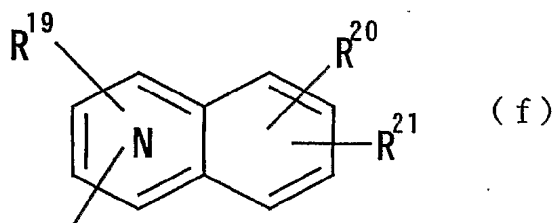


(基中、 $X^1$ は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 $R^{14}$ は水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモ

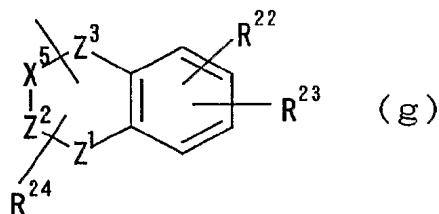
イル基またはアルキル基を示し、 $R^{15}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{16}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。）、



(基中、 $X^2$ は、NH、OまたはSを示し、 $X^3$ はN、CまたはCHを示し、 $X^4$ はN、CまたはCHを示し、 $R^{17}$ は水素原子を示し、 $R^{18}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。)、

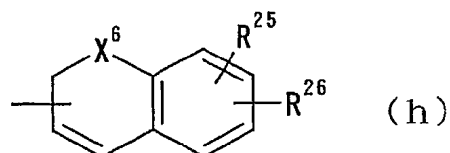


(基中、Nは $R^{19}$ が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 $R^{19}$ および $R^{20}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基を示す。)、

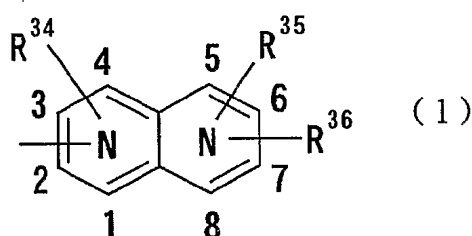


(基中、 $X^5$ は $CH_2$ 、CH、NまたはNHを示し、 $Z^1$ はN、NHまたはOを示し、 $Z^2$ は $CH_2$ 、CH、CまたはNを示し、 $Z^3$ は $CH_2$ 、CH、S、 $SO_2$ または $C=O$ を示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、

R<sup>22</sup>は水素原子を示し、R<sup>23</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示し、R<sup>24</sup>は水素原子を示す。）、



(基中、X<sup>6</sup>はOを示し、R<sup>25</sup>は水素原子を示し、R<sup>26</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、または



(基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、R<sup>34</sup>は水素原子またはハロゲン原子を示し、R<sup>35</sup>は水素原子またはハロゲン原子を示し、R<sup>36</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

26. Q<sup>4</sup>が、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチルスチリル基、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブロモフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-

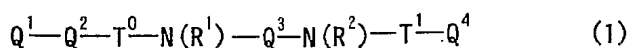


4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブロモ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾ

ールー2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、2-クロロチエノ[2,3-b]ピロール-5-イル基、2-フルオロチエノ[2,3-b]ピロール-5-イル基、2-ブロモチエノ[2,3-b]ピロール-5-イル基または2-エチニルチエノ[2,3-b]ピロール-5-イル基である請求項17~21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

27.  $T^1$ が、カルボニル基である請求項17~26のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

28. 一般式(1)



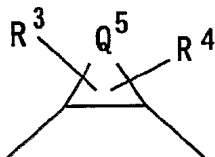
(式中、 $R^1$ および $R^2$ は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはア

ルコキシ基を示し；

$Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$ は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基— $(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$  (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。)を示し；

$R^3$ および $R^4$ は、 $Q^5$ を含む環上の炭素原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N, N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アル

コキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲノアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキル

スルホニル基、ヒドロキシアシルアルキルスルホニル基、アルコキシアシルアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアシルアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアシルアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアシルアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアシルアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアシル(チオカルボニル)基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し;

Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

T<sup>0</sup>は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し;

T<sup>1</sup>は、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N(R'')-(基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-、基-C(=S)-NH-、基-C(=O)-NH-NH-、基-C(=O)-A<sup>2</sup>-C(=O)- (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>3</sup>-C(=O)-NH- (基中、A<sup>3</sup>は炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)-、基-C(=S)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)- (基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはア

ルカノイル基を示し、 $R^b$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-N=N-$ 、基- $C(=S)-N=N-$ 、基- $C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$ (基中、 $R^c$ は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、 $R^d$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)-$ (基中、 $R^e$ および $R^f$ は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、 $R^g$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)またはチオカルボニル基を示す。)で表される請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

29.  $Q^1$ が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、 $Q^2$ が、単結合である請求項28記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

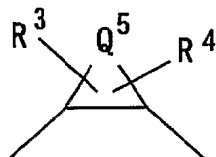
30.  $Q^1$ が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、

置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項28または29に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

31. Q<sup>1</sup>上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、カルボキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>カルボキシアリル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5～

6員の複素環式基、5～6員の複素環式基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基および5～6員の複素環式基-アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基から選ばれる1～3個である請求項28～30のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

32. Q<sup>3</sup>が、

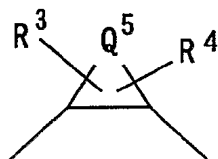


(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数3～6のアルキレン基または基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-A-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(基中、mおよびnは各々独立して0または1を示し、Aは前記に同じ。)を示し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基



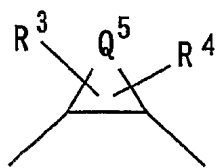
を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N，N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N，N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N，N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示す。）である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

### 33. $Q^3$ が



（基中、 $Q^5$ は炭素数4のアルキレン基を示し、 $R^3$ は水素原子を示し、 $R^4$ はアルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイル基を示す。）である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

### 34. $Q^3$ が



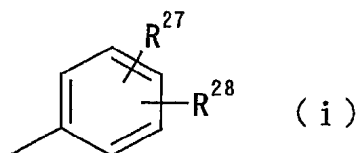
(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数4のアルキレン基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子を示し、R<sup>4</sup>はN、N-ジメチルカルバモイル基を示す。)である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

35. Q<sup>4</sup>が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるピラジニル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるピロリル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるオキサゾリル基、置換基を有することもあるピリミジニル基および置換基を有することもあるテトラゾリル基から選ばれる基である請求項28～34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

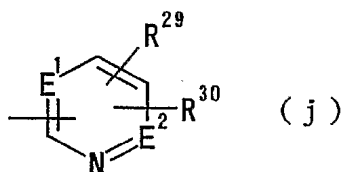
36. Q<sup>4</sup>上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および5～6員の含窒素複素環式基から選ばれる1～3個である請求項28～35のい

ずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物または N-オキシド。

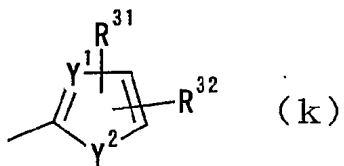
37. Q<sup>4</sup>が、



(基中、R<sup>27</sup>およびR<sup>28</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、



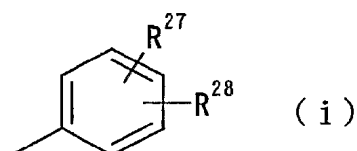
(基中、E<sup>1</sup>及びE<sup>2</sup>は、それぞれ独立してNまたはCHを示し、R<sup>29</sup>およびR<sup>30</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、または



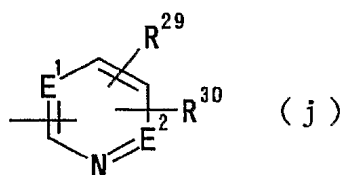
(基中、Y<sup>1</sup>はCHまたはNを示し、Y<sup>2</sup>は、-N(R<sup>33</sup>)- (基中、R<sup>33</sup>は水素原

子または炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を示す。) 、 O または S を示し、  $R^{31}$  および  $R^{32}$  は、 各々独立に水素原子、 水酸基、 ニトロ基、 アミノ基、 シアノ基、 ハロゲン原子、 アルキル基、 アルケニル基、 アルキニル基、 ハロゲノアルキル基、 ヒドロキシアルキル基、 アルコキシ基、 アルコキシアルキル基、 カルボキシ基、 カルボキシアルキル基、 アシル基、 カルバモイル基、 N-アルキルカルバモイル基、 N、 N-ジアルキルカルバモイル基、 アルコキシカルボニル基、 アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。) である請求項 28 ～ 34 のいずれか 1 項に記載の化合物、 その塩、 それらの溶媒和物または N-オキシド。

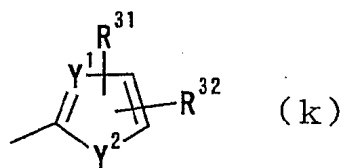
38.  $Q^4$  が、



(基中、  $R^{27}$  は、 水素原子またはハロゲン原子を示し、  $R^{28}$  は、 水素原子、 ハロゲン原子、 アルキル基またはアルキニル基を示す。 ) 、



(基中、  $E^1$  および  $E^2$  はそれぞれ独立して、 N または CH を示し、  $R^{29}$  は、 水素原子またはハロゲン原子を示し、  $R^{30}$  は、 水素原子、 ハロゲン原子、 アルキル基またはアルキニル基を示す。 ) 、 または



(基中、  $Y^1$  は CH または N を示し、  $Y^2$  は、  $-N(R^{33})-$  (基中、  $R^{33}$  は水素原子または炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を示す。 ) 、 O または S を示し、  $R^{31}$  は、 水

素原子またはハロゲン原子を示し、R<sup>32</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)である請求項28～34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

39. Q<sup>4</sup>が、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-エチニルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-エチニルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2-ブロモ-4-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブロモ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ブロモ-2-メチルフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基または5-エチニル-2-チアゾリル基である請求項28～34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

40.  $T^1$ が、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-または基-C(=S)-C(=S)-N(R')-である請求項28～39のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

41. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する医薬。

42. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤。

43. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血液凝固抑制剤。

44. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血栓または塞栓の予防および／または治療剤。

45. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤。

46. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

47. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、医薬製造のための使用。

48. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、活性化血液凝固第X因子阻害剤製造のための使用。

49. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒

和物またはそれらのN-オキシドの、血液凝固抑制剤製造のための使用。

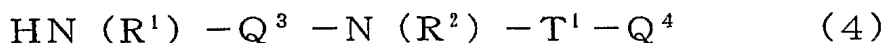
50. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、血栓または塞栓の予防および／または治療剤製造のための使用。

51. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バジュー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤製造のための使用。

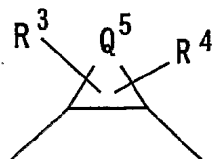
52. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法。

53. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バジュー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法。

54. 下記の一般式（4）

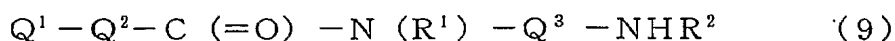


（式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{T}^1$ は、請求項1記載のものを示し、 $\text{Q}^3$ は、下記の基

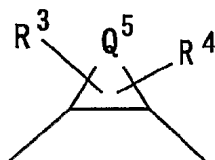


(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項1記載のものを示す。)を示し、 $Q^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

55. 下記の一般式(9)

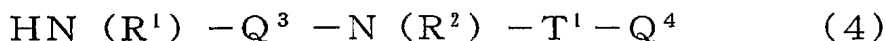


(式中、 $Q^2$ 、 $R^1$ および $R^2$ は、請求項1記載のものを示し、 $Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、 $Q^3$ は、下記の基

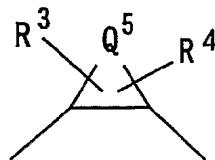


(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項1記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

56. 下記の一般式(4)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $T^1$ は、請求項17記載のものを示し、 $Q^3$ は、下記の基

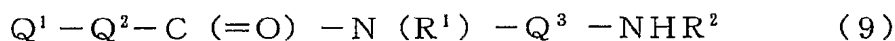


(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項17記載のものを示す。)を示し、 $Q^4$ は、置



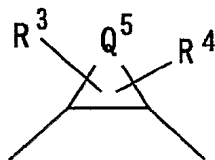
換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

57. 下記の一般式(9)



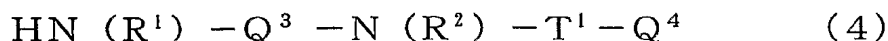
(式中、 $Q^2$ 、 $R^1$ および $R^2$ は、請求項17記載のものを示し、 $Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、

$Q^3$ は、下記の基

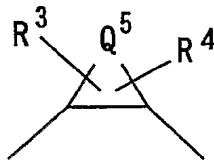


(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項17記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

58. 下記の一般式(4)



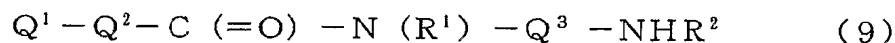
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $T^1$ は、請求項28記載のものを示し、 $Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項28記載のものを示す。)を示し、 $Q^4$ は、置

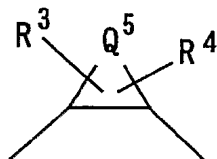
換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

59. 下記の一般式(9)



(式中、 $Q^2$ 、 $R^1$ および $R^2$ は、請求項28記載のものを示し、 $Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、

$Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項28記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08119

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 417/12, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, A61K31/428, 429, 437, 444, 454, A61K31/4545, 4709, 4725, 501, 502, 5025, 506, 517, 519, A61P7/02, 9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 417/12, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, A61K31/428, 429, 437, 444, 454, A61K31/4545, 4709, 4725, 501, 502, 5025, 506, 517, 519, A61P7/02, 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01/74774 A1 (Daiichi Pharm. Co., Ltd.), 11 October, 2001 (11.10.01), (Family: none)	1-51, 54-59
A	WO 00/09480 A1 (Daiichi Pharm. Co., Ltd.), 24 February, 2000 (24.02.00), (Family: none)	1-51, 54-59
X	WO 00/64902 A2 (Chirotech Technology Ltd.), 02 November, 2000 (02.11.00), RN=174810-09-4 etc. & US 6313320 B1	1, 2, 10, 12, 14, 41, 46, 47
X	EP 947510 A1 (BASF AG), 06 October, 1999 (06.10.99), RN=245503-34-8 & DE 19814801 A1 & JP 11-322725 A	1-4, 10, 12, 14, 41, 46, 47

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
04 September, 2002 (04.09.02)

Date of mailing of the international search report  
17 September, 2002 (17.09.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08119

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/32225 A2 (The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior Univ.), 01 July, 1999 (01.07.99), RN=172138-95-3 etc. & US 6130349 A & CA 2309661 A & AU 9917711 A & EP 1049537 A & JP 2001-526111 A	1-6, 9, 10, 12, 14, 17, 20, 23, 27, 41, 46, 47
X	WO 97/10853 A2 (Institut Fuer Diagnostikforschung GmbH Ander Freien Univ.), 27 March, 1997 (27.03.97), RN=188987-58-8 & CA 2232340 A & AU 9713005 A & EP 851771 A2	1, 2, 10, 12, 13, 17, 21, 27, 41, 46, 47
X	J. Chromatogr., A, (1996), 724(1 and 2), pages 79 to 90, RN=176957-04-3 etc.	1-7, 9, 10, 12, 14, 41, 46, 47
X	WO 01/7440 A1 (Boehringer Ingelheim Pharm., Inc.), 01 February, 2001 (01.02.01), RN=321723-15-3 & BR 2000012666 A & NO 2002000275 A	54
X	WO 00/76942 A1 (Rhodia Chimie), 21 December, 2000 (21.12.00), RN=313342-14-2 etc. & FR 2795070 A & FR 2800371 A1 & EP 1185488 A1	54
X	WO 00/59913 A1 (Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.), 12 October, 2000 (12.10.00), RN=299900-09-7 & CN 1271731 A & JP 2000-351782 A & EP 1167369 A1	54, 55
X	WO 99/54308 A1 (Du Pont Pharm. Com.), 28 October, 1999 (28.10.99), RN=247149-06-0 & CA 2322204 A & AU 9936548 A & EP 1071668 A1 & BR 9909597 A & JP 2002-512230 A & WO 02/34721 A1	54, 58, 59
X	WO 98/57952 A1 (Sepracor Inc.), 23 December, 1998 (23.12.98), RN=218463-00-4 etc. & AU 9882586 A	54, 55
X	EP 602306 A1 (American Cyanamid Co.), 22 June, 1994 (22.06.94), RN=163881-42-3 & US 5430150 A & CN 1097192 A & AU 9350699 A & CA 2111454 A & JP 7-330733 A & FI 9305644 A & NO 9304628 A & HU 65708 A & ZA 9309432 A	54, 55

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08119

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92/4017 A1 (Upjohn Co.), 19 March, 1992 (19.03.92), RN=142116-61-8 etc. & AU 9185012 A	54
X	WO 86/7257 A2 (Upjohn Co.), 18 December, 1986 (18.12.86), RN=108577-09-9 etc. & EP 224566 A1 & JP 63-500796 A & EP 263208 A2	54
X	WO 94/20062 A2 (Sphinx Pharm. Co.), 15 September, 1994 (15.09.94), & CA 2157412 A & AU 9462527 A & EP 687249 A1 & JP 9-503994 A & ZA 9401478 A	1-4, 9, 10, 12-14, 17, 20, 21, 23, 27, 41, 46, 47
X	WO 98/45262 A1 (Menarini Ricerche S.P.A.), 15 October, 1998 (15.10.98), & ZA 9802952 A & AU 9875228 A	54, 55
X	Tetrahedron, (1997), 53(26), P.8739-50	54, 56

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08119

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 52, 53

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 52 and 53 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

As stated in page 2 C., there had been publicly known a large number of compounds as set forth in claim 1. Thus, the compounds as set forth in claim 1 cannot be regarded as having a technical relationship involving any special technical feature. Thus, this application has no unity.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08119

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet (1)

As discussed above, there had been publicly known a very large number of the compounds as set forth in claim 1 and thus it is very difficult to cite all of documents here. Therefore, typical documents are exclusively cited in this international search report.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 417/12, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, A61K31/428, 429, 437, 444, 454, A61K31/4545, 4709, 4725, 501, 502, 5025, 506, 517, 519, A61P7/02, 9/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 417/12, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, A61K31/428, 429, 437, 444, 454, A61K31/4545, 4709, 4725, 501, 502, 5025, 506, 517, 519, A61P7/02, 9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 01/74774 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2001.10.11 (ファミリーなし)	1-51, 54-59
A	WO 00/09480 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2000.02.24 (ファミリーなし)	1-51, 54-59

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.09.02

国際調査報告の発送日

17.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/64902 A2(CHIROTECH TECHNOLOGY LIMITED.) 2000.11.02 RN=174810-09-4 etc.& US 6313320 B1	1, 2, 10, 12, 14 , 41, 46, 47
X	EP 947510 A1(BASF AKTIENGESSELLSCHAFT) 1999.10.06 RN=245503-3 4-8 & DE 19814801 A1 & JP 11-322725 A	1-4, 10, 12, 14 , 41, 46, 47
X	WO 99/32225 A2(THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIV.) 1999.07.01 RN=172138-95-3 etc. & US 6130349 A & CA 2309661 A & AU 9917711 A & EP 1049537 A & JP 2001-526111 A	1-6, 9, 10, 12, 14, 17, 20, 23, 27, 41, 46, 47
X	WO 97/10853 A2(INSTITUT FUER DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIV.) 1997.03.27 RN=188987-58-8 & CA 2232340 A & AU 9713005 A & EP 851771 A2	1, 2, 10, 12, 13, 17, 21, 27, 41, 46, 47
X	J. Chromatogr., A, (1996), 724(1 and 2), p. 79-90 RN=176957-04-3 etc.	1-7, 9, 10, 12, 14, 41, 46, 47
X	WO 01/7440 A1(BOEHRINGER INGELHEIM PHARM., INC.) 2001.02.01 RN=321723-15-3 & BR 2000012666 A & NO 2002000275 A	54
X	WO 00/76942 A1(RHODIA CHIMIE) 2000.12.21 RN=313342-14-2 etc. & FR 2795070 A & FR 2800371 A1 & EP 1185488 A1	54
X	WO 00/59913 A1(YAMANOUCHI PHARM. CO., LTD.) 2000.10.12 RN=2999 00-09-7 & CN 1271731 A & JP 2000-351782 A & EP 1167369 A1	54, 55
X	WO 99/54308 A1(DU PONT PHARM.COM.) 1999.10.28 RN=247149-06-0 & CA 2322204 A & AU 9936548 A & EP 1071668 A1 & BR 9909597 A & JP 2002-512230 A & WO 02/34721 A1	54, 58, 59
X	WO 98/57952 A1(SEPRACOR INC.) 1998.12.23 RN=218463-00-4 etc. & AU 9882586 A	54, 55
X	EP 602306 A1(AMERICAN CYANAMID CO.) 1994..06.22 RN=163881-42 -3 & US 5430150 A & CN 1097192 A & AU 9350699 A & CA 2111454 A & JP 7-330733 A & FI 9305644 A & NO 9304628 A & HU 65708 A & ZA 9309432 A	54, 55

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 92/4017 A1 (UPJOHN CO.) 1992. 03. 19 RN=142116-61-8 etc. & AU 9185012 A	54
X	WO 86/7257 A2 (UPJOHN CO.) 1986. 12. 18 RN=108577-09-9 etc. & EP 224566 A1 & JP 63-500796 A & EP 263208 A2	54
X	WO 94/20062 A2 (SPHINX PAHRM. CO.) 1994. 09. 15 & CA 2157412 A & AU 9462527 A & EP 687249 A1 & JP 9-503994 A & ZA 9401478 A	1-4, 9, 10, 12-14, 17, 20, 21, 23, 27, 41, 46, 47
X	WO 98/45262 A1 (MENARINI RICERCHE S. P. A.) 1998. 10. 15 & ZA 9802952 A & AU 9875228 A	54, 55
X	Tetrahedron, (1997), 53 (26), P. 8739-50	54, 56

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 52, 53 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 52, 53 に記載された発明は、人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

第 2 頁 C. に記載されるように、請求の範囲 1 に記載された化合物は多数が公知であるから、請求の範囲 1 に記載された化合物群が、特別な技術的特徴を含む技術的關係にあるとはいえない。したがって、本出願は単一性を有するものではない

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

上記のように、請求の範囲1に記載された化合物は極めて多数が公知であり、その全ての引用文献をここに掲げるのは極めて困難である。したがって、この国際調査報告では代表的な文献のみを掲げた。